

**Überlaufmechanismen
während regionaler Perfusion**

H. Dietrich Schoop, M. D.

1964

Aus dem Harvard Department of Surgical Research

Direktor: Francis D. Moore, M.D., Moseley Professor of Surgery
and Head of the Department at the Peter Bent
Brigham Hospital

und der Children's Cancer Research Foundation

Direktor: Sidney Farber, M.D., Professor of Pathology at the
Children's Hospital

beide zu Boston (Massachusetts), USA

ÜBERLAUFMECHANISMEN

WÄHREND REGIONALER PERFUSION

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe - Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

H. Dietrich Schoop, M. D.
aus Hannover

Frankfurt am Main 1964

Dekan: Prof. Dr. J. Frey
Referent: Prof. Dr. Dr. A. Wacker
Koreferent: Prof. Dr. K. Wezler
Mündliche Prüfung: 27. 8. 1964



Gliederung

- A. Zur Entstehung dieser Arbeit.
- B. Einleitung.
 - 1. Regionale Perfusion in der Krebstherapie.
 - 2. Probleme der regionalen Perfusion.
- C. Eigene experimentelle Untersuchungen.
 - 1. Methodik.
 - 2. Ergebnisse.
 - 3. Besprechung der bisherigen Ergebnisse.
 - 4. Untersuchung über den zeitlichen Verlauf der Änderungen der Markierungskonzentration in beiden Kreisläufen.
 - 5. Ergebnisse der sukzessiven Messungen der Markierungskonzentration.
 - 6. Besprechung des Verlaufs der Kurven.
- D. Theoretischer Deutungsversuch.
 - 1. Ein Modell mit ungleichen Überläufen.
 - 2. Berechnung nach dem neu vorgeschlagenen Modell.
 - a) Berechnung der Überläufe.
 - b) Vergleich zweier Markierungsstoffe.
 - c) Markierungsbilanz.
 - 3. Allgemeine Besprechung und Diskussion der Einschränkungen.
 - a) Markierungsschwund.
 - b) Transkapilläre Auffüllung.
 - c) Ödembildung.
- E. Praktische Anwendung.
 - 1. Halbgraphische Methode.
 - 2. Bestimmung der Flüssigkeitsdynamik intra operationem.
 - 3. Schätzung der überlaufenden Menge an Zytostatikum.
- F. Zusammenfassung.
- G. Mathematischer Anhang.
 - 1. Symbolschlüssel.
 - 2. Anfängliche Steigung der aktuellen Konzentrationen.
 - 3. Aktuelle Konzentrationen.
 - a) für ungleiche Überläufe.
 - b) für gleiche Überläufe.
 - 4. Überläufe.
 - 5. Korrekturfaktor.
- H. Literaturverzeichnis.
- I. Lebenslauf.

Zur Entstehung dieser Arbeit

Die vorliegende Dissertation entstand während einer einjährigen Tätigkeit als Forschungsassistent am Harvard Department of Surgical Research unter Leitung von Professor F.D. Moore und an der Children's Cancer Research Foundation unter Professor S. Farber. Sie ist Teil der Ergebnisse eines Arbeitskreises, der sich mit verschiedenen Problemen der regionalen chemotherapeutischen Durchströmung befaßte. Der Inspirator und Koordinator dieses "Perfusion Team" war John W.D. Henderson, M.B., F.R.C.S. (C.); außerdem gehörten ihm an Keith Merrill, Jr., M.D., F.A.C.S., Rameshchandra C. Shah, M.S. und der Verfasser.

Jedes dieser Mitglieder hat einen Anteil an den experimentellen Ergebnissen, die hier dargestellt werden. Das Kernstück dieser Arbeit, nämlich die mathematische Formulierung der Modellvorstellung und die sich daraus ergebenden Berechnungen der einzelnen Parameter, sind jedoch die eigene Leistung des Verfassers ohne fremde Hilfe. Nach ihrer Fertigstellung war Professor Anthony F. Bartholomay, S.D., der das Fach Mathematische Biologie an der Harvard School of Public Health vertritt, so freundlich, die Ableitungen nachzurechnen und zu bestätigen.

Es wird für gerechtfertigt gehalten, die Arbeit unter Zustimmung des Forschungskreises als Inauguraldissertation einzureichen.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Adolf Wacker, Direktor des Instituts für therapeutische Biochemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, danke ich für das Interesse und die Anteilnahme, die er der Problematik dieses Themas von Anfang an entgegenbrachte, und für seine Bereitschaft, das Referat zu übernehmen.

Im Andenken an die gute Zusammenarbeit sei diese Dissertation dem Perfusion Team gewidmet, insbesondere meinem Freunde "Ian" Henderson, der immer mit Anregungen und Ermutigungen zur Hand war.

Einleitung

1. Regionale Perfusion in der Krebstherapie.

Die Behandlung bösartiger Geschwülste gibt der ärztlichen Wissenschaft noch viele ungelöste Probleme auf. Zwar hat sich den Methoden der Chirurgie und der Strahlentherapie seit etwa zwei Jahrzehnten die Chemotherapie zugesellt (12,9) - ihr Waffenlager ist rasch zu einer schier unübersehbaren Schatz von Verbindungen aus verschiedenen Stoffklassen angewachsen -, doch ist auch dieser Neuerrungenschaft ein durchschlagender Erfolg bislang versagt geblieben.

Abgesehen von den Hormonen stellen die zur Verfügung stehenden Mittel Zellgifte mit verschiedenen Wirkungsmechanismen dar. Allen gemeinsam ist, daß Empfindlichkeit ihnen gegenüber im wesentlichen von der Mitoserate abhängt und grundsätzlich auch normalen Zellen eignet. Es ist daher unter den vielen Nebenwirkungen die Schädigung der Hämatopoese, die ihren therapeutischen Index empfindlich eng begrenzt. So schließt sich ihre universelle Anwendung aus.

Vielfältig sind die Versuche, die zytotoxischen Agentien auf chemische oder mechanische Weise an den gewünschten Wirkungsort zu dirigieren, damit der übrige Organismus geschont werde;

Die chemische Steuerung bedient sich der von Fall zu Fall verschiedenen Stoffwechselbesonderheiten des neoplastischen Gewebes; fermentative Auffangsmechanismen sollen auch das Chemotherapeutikum vermittelt seiner Molekularstruktur anreichern. Dieses Prinzip hat zur Entwicklung von so interessanten Substanzen wie Zyklophosphamid (4,6), Phenylalaninlost und radioaktivem Phosphat (19) geführt; und solange die wahre Natur des Unterschiedes zwischen malignen und normalen Zellen noch unbekannt ist, eine Kausaltherapie also unerreichbar bleibt, wird man sich von einer weiteren Anwendung einigen Erfolg versprechen.

Oft genug jedoch versagt dieser Weg ganz, und für die gedanklich ältere mechanische Steuerung ist die Suche nach Methoden weiterhin wach. Folgende Applikationsweisen sind bisher beschrieben worden:

Als Kuriosum sei erwähnt, daß bereits im Jahre 1930 Hauttumoren mit einer Lösung von Gelbkreuzgas (Lost) betupft wurden. Freilich ist der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber einer sauberen Exzision nicht recht einzusehen (1).

Auch intratumorale Infiltration wurde nach anfänglichem Enthusiasmus bald aufgegeben, wohl weil eine vollständige Durchdringung des Gewebes nicht zu erreichen ist (1).

Intrapleurale und -peritoneale Applikation haben einen wohldefinierten Platz als Palliativtherapie inne, weil sie oft die quälenden Ergüsse bei Mesothel-
aussaaten hintanhaltend.

Injektion in die das Tumorgebiet versorgende Arterie erwies sich nicht wirksamer als die einfache intravenöse Gabe (1).

Dagegen hat intraarterielle Dauerinfusion, besonders bei Karzinomen der Nasennebenhöhlen- und Mundschleimhaut, mit gewisser Regelmäßigkeit Remissionen erzielt. Dabei wird der Tumor durch einen Polyäthylenkatheter in der zuführenden Schlagader während mehrerer Tage mit Chemotherapeutikum versorgt; für den Gesamtorganismus neutralisiert ein gleichzeitig intravenös verabreichtes Antidot die toxische Wirkung. Bis jetzt sind die Wirkstoffpaare Amethopterin - Folsäure und 5 - Fluorurazildesoxyribosid und Thymindesoxyribosid verwandt worden (30).

Schließlich kann die Blutversorgung der tumortragenden Region vorübergehend vom Körperkreislauf abgetrennt und mit zytotoxischer Substanz durchströmt werden. Dazu werden Vene und Arterie an eine Herzlungenmaschine angeschlossen, die man sich im einfachsten Falle nur als Pumpe zur Aufrechterhaltung der Zirkulation vorstellen kann. Der spezifische Vorteil dieser von ihrem Inaugurator Oscar Creech (8) als regionale Perfusion bezeichneten Anordnung besteht darin, daß Blut mit hohen Konzentrationen des Chemotherapeutikums wiederholt im Stromgebiet des Tumors umlaufen kann, während es vom allgemeinen Blutvolumen des Organismus weitgehend isoliert ist. Da die Dauer einer solchen Prozedur notwendigerweise begrenzt ist, sollte sich die Auswahl der Pharmaka auf solche mit größerer Aktionsgeschwindigkeit beschränken. Des weiteren wird die Anwendungsmöglichkeit von den anatomischen Verhältnissen der betreffenden Körperregion bestimmt. Klinisch ist die Technik für die Gliedmaßen und das Becken mit einigem Erfolg angewandt worden. Für Gehirn, Leber und Lunge kann sie nur als im Versuchsstadium befindlich angesehen werden. Immerhin reiht

sich die chemotherapeutische Teildurchströmung ein in das Arsenal, das zur Therapie von Neoplasmen zur Verfügung steht. Parenthetisch mag hinzugefügt werden, daß diese Technik auch zur regionalen Serumbehandlung bei Schlangenbissen vorgeschlagen worden ist sowie, vielleicht etwas realistischer, bei sonst therapieresistenten Osteomyelitiden zur Applikation von für den Gesamtorganismus zu toxischen Antibiotica (1).

2. Probleme der regionalen Perfusion.

Alle mit Extrakorporalkreisläufen verbundenen Probleme bezüglich Gasaustausch, Stoffwechsel, Stabilität der geformten Blutbestandteile gelten für regionale gleichermaßen wie für totale Perfusion.

Dazu kommen einige spezifische Fragestellungen, die sich aus dem Neben- und Gegeneinanderwirken zweier Kreisläufe ergeben; denn obwohl von "anatomischer" Isolierung zwischen Körper- und Pumpenzirkulation gesprochen wird, handelt es sich in der Tat, der vielen Kollateralgefäße wegen, nur um relative Trennung zweier umlaufender Volumina.

Wenn Material aus dem "isolierten" Perfusionskreislauf in die allgemeine Zirkulation entkommt, so hat dies bei der chemotherapeutischen Teildurchströmung größte toxikologische Bedeutung. Deshalb ist dies Phänomen früh beachtet worden. Fast nie wurde in diesem Zusammenhang der Verbleib der pharmakologischen Agentien selbst untersucht, denn nicht nur ist deren mikrochemischer Nachweis recht schwierig, sondern es bleibt auch derjenige wichtige Anteil, der sich bereits mit Zellbestandteilen umgesetzt hat, der zirkulierenden Flüssigkeit entzogen; eine quantitative Verteilungsanalyse ist also nicht so leicht möglich. Stattdessen wurde dem Pumpenkreislauf ein leicht bestimmbarer, im Blutgefäßsystem verbleibender, markierter Bestandteil zugesetzt und dessen Auftauchen im Blute des übrigen Körpers verfolgt.

Nach anfänglichen Versuchen mit Evans-Blau hieß es, daß die "Vermischung" zwischen dem Durchströmungsvolumen und dem Körperkreislauf bei angemessener anatomischer Isolierung vernachlässigbar klein sei (8). Später wurde, mit radioaktiv chromierten Erythrozyten und radiojodiertem Serumalbumin,

min als Markierungsträgern, "Vermischung" (mixing) und "Lecken" (leakage) verschiedenen Ausmaßes beschrieben (2, 28).

War anfänglich das Augenmerk ganz auf das Übertreten gelöster (oder suspendierter) Bestandteile gerichtet, so genügte deren Wiederauffinden in der Korporalzirkulation wohl, um diese Erscheinung qualitativ festzustellen und auch ihre allgemeine Größenordnung zu beschreiben. Indes lassen sich ja nur Konzentrationen messen, während auf die übergetretenen absoluten Mengen rückgeschlossen werden muß; die quantitative Berechnung erfordert es also, daß auch die Größe der beiden in Betracht stehenden Flüssigkeitsabteile und ihre Dynamik berücksichtigt werden. Der einfachste Fall liegt natürlich dann vor, wenn ihre Volumina während der Prozedur konstant bleiben.

In diesem Sinne behaupten Austen und Raker (3), etwas summarisch, die Durchströmung lasse sich leicht so einrichten, daß die Stromstärke des aus der isolierten Zirkulation in den Körperkreislauf entkommenden Blutes dem Rückfluß in umgekehrter Richtung gleich sei ("Perfusion is easily regulated so that the rate of flow of blood from the isolated circulation is equal to the rate of return from the systemic circulation"). Gilson (11) meint zwar, es sei wünschenswert, diesen Rückstrom zu messen; hierfür schlägt er vor, die beiden Volumina mit verschiedenen Substanzen zu markieren. Indem er zur quantitativen Bearbeitung dieser Zusammenhänge schreitet, erklärt er jedoch, für einen kleinen Zeitraum seien die beiden entgegengesetzt überlaufenden Ströme als einander gleich anzunehmen ("It is assumed that the rate of flow from the perfused to the systemic circuit, during a sufficiently small interval of time, is the same as that flowing from the systemic to the perfused circuit").

Beiden Arbeiten liegt also die gleiche Vorstellung über die beteiligten Mechanismen zugrunde. Sie läßt sich in folgendem Modell ausdrücken (Abb. 1):

Die beiden mehrfach erwähnten Volumina entsprechen zwei Flüssigkeitsbehältnissen. In dem einen (als Pumpenvolumen, isolierte Zirkulation, Durchströmungskreislauf oder extracorporeal circuit bezeichnet) ist alles Blut aus der Herzlungenmaschine, den zugehörigen Schläuchen sowie dem Gefäßsystem der perfundierten Körperregion versammelt. Das andere (Körperzirkulation, Patientenkreislauf oder systemic circuit genannt) enthält alles intravaskulär im Restorganismus befindliche, also vom eigenen Herzen des Patienten umgetriebene Blut. Zwischen diesen beiden Behältern bestehen zwei Verbindungen, die der Gesamtheit der Kollateralgefäße entsprechen.

In der einen Verbindung fließt Blut mit konstanter Stromstärke aus dem "Pumpen"- in den "Körper"-Behälter, in dem anderen ein dem vorigen absolut gleicher Fluß in umgekehrter Richtung. Diese Ströme seien hier "Überläufe" (spills) genannt und haben primär nichts mit dem Minutenvolumen des Herzens und der Pumpe zu tun.

Es wurde ferner angenommen, daß von außen den beiden Volumina beider Kreisläufe weder etwas entzogen noch hinzugefügt wurde und daß sich innerhalb jedes dieser Kreisläufe alle vorhandenen Bestandteile sofort homogen verteilten. Es sollte sich also handeln um ein geschlossenes System aus zwei Flüssigkeitsabteilen mit sofortiger homogener interner Vermischung und einander in der Größe gleichen, aber in der Richtung entgegengesetzten verbindenden Strömen. Unter dieser Voraussetzung muß das Volumen in jedem Behältnis für die Dauer der Perfusion konstant bleiben.

Bei praktischer Anwendung der regionalen Perfusionstechnik machten wir jedoch bald Beobachtungen, die sich mit diesen theoretischen Anschauungen nicht vereinbaren ließen. Es traten Anzeichen von Volumenveränderungen ein, die eine Überprüfung der bisherigen Anschauungen notwendig erscheinen ließen.

Eigene experimentelle Untersuchungen

1. Methodik.

Die Beobachtungen, auf denen diese Untersuchung basiert, wurden an sechs Hunden und fünfzehn menschlichen Patienten gesammelt.

Sechs gesunde, ausgewachsene, 16-23 kg wiegende Mischlingshunde wurden einer Beckendurchströmung unterworfen. In Pentobarbitalnarkose wurden durch einen Bauchschnitt Aorta und Vena cava caudalis freigelegt, im Verlaufe der letzten 3 cm vor der Bifurcatio dargestellt und abgeklemmt. Zwecks angemessener Isolierung der Blutversorgung des zu durchströmenden Gebietes wurden die Vasa lumbalia caudalia, sacralia media, epigastrica caudalia, ovarica bzw. testicularia und profunda femoris abgebunden und unter-

brochen. Die Arteria iliaca externa der einen Seite wurde abgeklemmt, darauf die kontralateralen Vasa femoralia durch einen Leistenchnitt dargestellt und in proximaler Richtung mit größtmöglichen Polyäthylenkathetern kanüliert (gewöhnlich von 12 mm äußerem Umfang für die Arterie und 16 mm für die Vene). Kollateralzirkulation nach den unteren Gliedmaßen durch kleinere Gefäße wurde durch Oberschenkelstaubinden bestmöglich unterbunden.

Eine Herzlungenmaschine mit zwei DeBakey-Pumpen und einem Scheiben-oxygenator wurde mit tags zuvor entnommenem Zitratblut beschickt.

In allen Fällen wurde dann mit sauerstoffgesättigtem Blut, dem keine Pharmaka zugesetzt worden waren, dreißig Minuten lang durchströmt.

Bei den fünfzehn chemotherapeutischen Eingriffen an menschlichen Patienten handelte es sich um zwei Obergliedmaßen-, drei Untergliedmaßen- und zehn Beckendurchströmungen. Die Operationstechnik hing von den anatomischen Verhältnissen im einzelnen Falle ab; Kanülieren der Hauptgefäße, Verschluss der Vasa collateralia und Anlegen von Staubinden war allen gemeinsam. Im allgemeinen wurde dreißig Minuten lang durchströmt, doch wurde die Dauer gelegentlich um zehn oder fünfzehn Minuten verlängert. Als Chemotherapeutica wurden angewandt: Stickstofflost (Mechloräthamin), Phenylalaninlost, Thio-TEPA (Triäthylenthiosphoramid), 5-Fluorurazil, Aktinomycin D und Mitomycin C.

Während des Eingriffs wurde der Pegel des venösen Pumpenreservoirs beobachtet, der ein grobes Maß für die Füllung des Durchströmungskreislaufs darstellt. Bei menschlichen Patienten wurden Puls- und Blutdruckverlauf aus dem Narkoseprotokoll ersehen. Markierungssubstanzen wurden angewandt, um nach dem Verdünnungsprinzip die beiden umlaufenden Volumina zu bestimmen und das Vermischen zwischen der Durchströmungsflüssigkeit und dem Körperblut zu verfolgen.

Mit ¹³¹I markiertes menschliches Serumalbumin⁺ wurde in allen Tierversuchen und der Mehrzahl der menschlichen Fälle benutzt. Dem im Kurzschluß umlaufenden Pumpenvolumen und dem Körperkreislauf wurden vor der Durchströmung etwa 16 μ c bzw. 4 μ c radioaktiv jodierten Albumins in sorgfältig abgemessener Flüssigkeitsmenge zugesetzt. Proben dieser Lösung wurden zur Ermittlung des genauen Betrages des injizierten radioaktiven Stoffes zurückbehalten. Fünf und zehn Minuten später wurden beiden Kreisläufen Proben entnommen, die nach Extrapolieren zur Berechnung der gesuchten Volumina

dienten. Weitere Probenpaare wurden fünf, zehn, zwanzig und dreißig Minuten nach dem Beginn der Durchströmung genommen. Alle Radioaktivitäten wurden in einem Kristallszintillationszähler gemessen und als Zerfälle pro Minute je Milliliter Plasma ausgedrückt.

Evans-Blau⁺⁺ diente in einigen Fällen zur Bestätigung der Zuverlässigkeit der Messungen mit radioaktiv jodiertem Albumin (14). Es wurde manchmal in das Abteil mit der hohen, manchmal in jenes mit der niedrigen RISA-Anfangskonzentration gegeben. Etwa 20 mg des Farbstoffes wurden entweder dem Pumpen- oder dem Körperkreislauf eingespritzt und Proben nach dem angeführten Plan entnommen. Die Plasmakonzentrationen wurden nach der Methode von Constable (7) bestimmt, die in dem Vergleich der Lichtabsorption eines n-Butanolauszuges bei 620 m μ Wellenlänge mit einem Standard besteht und Irrtümer infolge von Hämolyse ausschaltet.

Bei einigen der ersten Patienten wurde ^{51}Cr benutzt, um rote Blutkörperchen zu markieren. Diese Methode wurde später zugunsten von radioaktiv jodiertem Albumin aufgegeben, da angenommen werden kann, daß gelöstes Eiweiß sich eher als Erythrozyten den Cytotoxica vergleichbar verhält; die letzteren scheinen in ihrer Mehrheit im Plasma transportiert zu werden. Das Markieren erfolgte nach der Redtschen Abwandlung (25) der Methode von Gray und Sterling (13, 29) durch Erhitzen von 100 ml frischen Blutes mit 150 μc radioaktiven Chromats ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$) und folgendes Auswaschen des verbleibenden gelösten Salzes. Der Probeentnahmeplan war der gleiche wie für die anderen Markierungsstoffe. Die Radioaktivität wurde in Ganzblutproben mit einem Kristallszintillationszähler bestimmt und mithilfe des Hämatokrits in Zerfälle pro Minute je Milliliter Erythrozyten umgerechnet.

⁺Anmerkung:

Als RISA^(R) von Firma Abbott geliefert.

⁺⁺

Von Firma William R. Warner Inc. in Neuyork hergestellt.

2. Ergebnisse.

Die ermittelten Daten finden sich summarisch in Tabelle 1 aufgeführt.

Eine der auffälligsten Beobachtungen während klinischer chemotherapeutischer Durchströmungen war das relativ häufige Vorkommen von Kollaps, der sich als Fallen des systolischen Blutdrucks auf oder unter 100 mm Hg sowie Steigen des Pulses um mehr als 15/min manifestierte. Diese Zwischenfälle intra operationem traten bei keiner der einfachen Gliedmaßendurchströmungen auf; sie waren dagegen bei sechs der zehn Beckenperfusionen so schwer, daß Blutübertragungen nötig wurden.

Ferner zeigte die Überwachung der Herzlungenmaschine, daß auffällige Schwankungen des Reservoirpegels vorkamen. Die Tendenz konnte steigend oder fallend sein, war aber bei jedem einzelnen Patienten konstant über die gesamte Zeitdauer des Eingriffs. Zwei Fälle (Patient B.L. und Versuchshund 102, in der Tabelle Nr. 2 und 20) scheinen davon eine Ausnahme zu bilden, jedoch folgte die Tendenzumkehr immer einer Druckänderung im Perfusionskreislauf.

Vergleich mit den klinischen Daten der Patienten ergibt, daß mit einer Ausnahme (Patient G.H., Tabellen-Nr. 13) Kollaps bei steigendem Pumpenpegel einzutreten pflegte, wobei die Schwere des Schocks nicht mit der Größe der Volumenzunahme zu korrelieren war (z.B. Patient M.F., Tabellen-Nr. 9).

Schließlich wurde das Auftauchen von Markierungssubstanz im Patientenblut gemessen. Über die Prüfungen anderer Autoren hinaus wurde auch der Abfall der Markierungskonzentration im Pumpenkreislauf geprüft.

"Abfall" in der Pumpe und "Anstieg" im Patienten sind ein Ausdruck dessen, daß Markierungssubstanz die Durchströmungsschranke überquert. Diese Werte sind unter der bisherigen Annahme berechnet, daß in den meisten Fällen dem Durchströmungskreislauf je Zeiteinheit ebensoviel Flüssigkeit entkommt wie aus dem Körperkreislauf zu ihm zurückkehrt und daß daher die beiden Volumina konstant bleiben. "Abfall" und "Anstieg" ergeben sich als Produkt aus Konzentrationsbilanz und anfänglichem Volumen und können als Anteil an dem ursprünglich dem Durchströmungskreislauf zugesetzten Markierungstoff ausgedrückt werden.⁺

+ Anmerkung: Betreffs der Notierung in diesen und den folgenden mathematischen Ausdrücken sei auf den Symbolschlüssel im Anhang hingewiesen.

$$(Ia) \text{ Pumpen-"Abfall"} = \frac{v \cdot (c_{PO} - c_{PZ})}{M_{PO}}$$

$$(Ib) \text{ Patienten"Anstieg"} = \frac{w \cdot (c_{SZ} - c_{SO})}{M_{PO}}$$

"Anstieg" im Patienten entspricht Stehlin's "leakage" (27) und Austen's "loss" (3). Bisher sind im Schrifttum keine Unterlagen veröffentlicht worden, nach denen "Abfall" unserer Definition berechnet werden könnte.

Es ist aus Tabelle 1 ersichtlich, daß zwischen "Anstieg" im Patienten und "Abfall" in der Pumpe nach den Formeln (Ia) und (Ib) beträchtliche Unstimmigkeiten bestehen. Sie werden als "Markierungsbilanz" eigens aufgeführt.

3. Besprechung der bisherigen Ergebnisse.

Hypotonie und Tachykardie sind auch von anderen Untersuchern beobachtet worden. Sie wurden einer metabolischen Azidose zugeschrieben (18) oder allgemeinen pharmakologischen Wirkungen der angewandten Chemotherapeutika. So ist zum Beispiel bekannt, daß Mechloräthamin parasymphathikomimetisch wirkt (17). Des weiteren ist in den letzten Jahren belegt worden, daß gewisse Antibiotika der Myzinreihe die neuromuskuläre Erregungsübertragung blockieren und zusammen mit Kurareabkömmlingen Hypotonie erzeugen können (31). Ob ähnliche hämodynamische Auswirkungen den in der Krebsbehandlung angewandten Antibiotika zuzuschreiben sind, ist zurzeit noch ungewiß (22).

Die andere naheliegende Erklärung solch betonter Herz- und Gefäßreaktionen ist das Auftreten einfacher Flüssigkeitsverschiebungen zwischen den beiden Kreisläufen. Der Pegel im venösen Reservoir der Herzlungenmaschine spiegelt nicht direkt das Volumen des Pumpenkreislaufes wider. Tonuschwankungen im Gefäßsystem der durchströmten Körperregion und schwer erfaßbare Füllungsunterschiede der einzelnen Geräteile, insbesondere des Scheibenoxxygenators, vermögen eine Volumenänderung vorzutauschen und - was nicht weniger wichtig erscheint - eine echte Volumenschwankung zu

verdecken.

Das in der Regel zu beobachtende Zusammentreffen von Kollaps und Pegelanstieg bleibt auffällig. Es besteht also auch nach diesen Beobachtungen die Möglichkeit, daß erhebliche Volumenverschiebungen zwischen Körper- und Pumpenkreislauf stattfinden. Nach dem Obengesagten ist nicht unwahrscheinlich, daß der tatsächliche Blutverlust in die Pumpe beträchtlich größer ist als durch den Pegelstand angedeutet.

Das identische Material verursacht den Abfall an Markierungssubstanz auf der einen und den gleichzeitigen Anstieg auf der anderen Seite. Folglich sollten die beiden numerischen Ausdrücke sich gleichen, falls die beiden Volumina, mit denen die Konzentrationsunterschiede multipliziert werden, konstant bleiben.

Unstimmigkeiten zwischen "Anstieg" und "Abfall" ergäben sich, wenn die Gesamtheit der kreisenden Volumina oder des Markierungsstoffes nicht konstant blieben. Die Tatsache, daß der "Abfall" in der Pumpe gewöhnlich den "Anstieg" übertrifft und daß Ödem eine häufige unmittelbare Folge regionaler Durchströmung ist, deutet an, daß ein Teil des markierten Perfusats in einem unkontrollierten und unüberwachten Flüssigkeitsabteil sequestriert werden mag. Ein solches Konzept stellt ein offenes System nach dem Schema der Abb. 3 dar. Quantitative mathematische Behandlung würde Kontrollzugang zum Interstitium der durchströmten Gegend erfordern. Das ist mit zugänglichen Methoden nicht durchzuführen.

Jedoch ist Sequestration nicht der einzige mögliche Mechanismus, der Unstimmigkeiten in der Markierungsbilanz hervorrufen könnte. Auch vermag sie nicht, einen scheinbaren Nettogewinn an Markierungssubstanz (Fälle 2, 13, 16, 18, 20, 21 der Tabelle 1) zu erklären. Ob Änderungen der beiden umlaufenden Volumina allein zur Erklärung von Erscheinungen der genannten Größenordnung herangezogen werden können, verdient weitere Untersuchung. Dies kann geschehen durch Analyse eines mathematischen Ausdrucks für ein geschlossenes System, in dem das Größenverhältnis der beiden Volumina aufgrund ungleicher Überläufe sich dauernd ändert (Abb. 2).

4. Untersuchung über den zeitlichen Verlauf der Änderungen der Markierungskonzentration in beiden Kreisläufen.

Es bleibt zu untersuchen, ob aus dem zeitlichen Verlauf der Konzentrationskurven an Markierungssubstanz in beiden Kreisläufen Rückschlüsse auf die Flüssigkeitsdynamik gezogen werden können. Hierzu sind aus dem in Tabelle 1 aufgeführten Material drei Fälle für kritische Untersuchung ausgewählt. Ihre Versuchsanordnung und ihr Verlauf werden nachfolgend beschrieben:

Hund 102 wurde in der oben angegebenen Art einer Beckendurchströmung unterworfen. RISA diente als Markierungsstoff im Patienten, Evans-Blau in der Pumpe. Während der ersten fünfzehn Minuten blieben die Versuchsbedingungen konstant, und der Blutspiegel stieg im venösen Reservoir um 200-300 ml. Um zu vermeiden, daß das Tier sich bei dieser Durchströmungsgeschwindigkeit in die Pumpe ausblutete und damit die Fortführung des Versuches vereitelte, wurde das Minutenvolumen im Durchströmungskreislauf erhöht. Darauf nahm der Reservoirspiegel wieder seine präoperative Stellung ein und blieb für den Rest des Versuches schätzungsweise konstant.

Hund 88 machte eine ähnliche Beckendurchströmung durch. Sowohl der Körper- als auch der Pumpenkreislauf wurden mit RISA markiert, wobei das anfängliche Konzentrationsverhältnis 1 : 4 betrug. In diesem Versuch war der venöse Rückstrom träge, und das Durchströmungsvolumen verringerte sich beträchtlich. Das Minutenvolumen mußte sehr niedrig eingestellt werden, um die richtige Relation zwischen arteriellem Zustrom und venösem Rückstrom zu erhalten.

Patientin H.R. litt an einem bösartigen Melanom des rechten Beines mit Beteiligung der linken Leistenlymphknoten; ihr wurde das Becken und die rechte untere Gliedmaße von den Femoralgefäßen der anderen Seite her durchströmt, die in der Höhe des Adduktorenkanals kanüliert wurden. In die Vene konnte kein größerer Katheter als mit 16 mm äußerem Umfang eingeführt werden. Unterhalb der Kanülierung wurde eine pneumatische Staubinde an das Bein angelegt. Sowohl der Korporal- als auch der Extrakorporalkreislauf wurden mit RISA in einem anfänglichen Konzentrationsverhältnis von 1 : 4 markiert. Der venöse Rücklauf war träge, und das Pumpenreservoir hatte nach achtzehn Minuten schätzungsweise 150 - 200 ml Blut verloren. Während der verbleibenden siebzehn Minuten mußten ihm nach und nach 500 ml Bankblut zugefügt werden.

5. Ergebnisse der sukzessiven Messungen der Markierungskonzentration.

Der zeitliche Verlauf der Konzentration an Markierungssubstanz in Pumpen- und Körperkreislauf der beschriebenen drei Fälle ist jeweils auf der linken Seite der Abbildungen 4, 5 und 6 graphisch dargestellt. Bei Versuchshund 102 (Abb. 4) finden sich für jedes Abteil zwei Kurven, wobei die ausgezogene mit radiojodiertem Albumin, die unterbrochene mit Evans-Blau gewonnen wurde.

Es ist außerdem für jede Durchströmung noch diejenige Konzentration als eine der Abszisse parallele Gerade dargestellt, die sich bei völliger Vermischung beider Abteile ergäbe. Sie ist als Gleichgewichtskonzentration bekannt (2, 3, 27, 28) und definiert als:

$$(II) \quad c_e = \frac{c_{PO} \cdot v + c_{SO} \cdot w}{v + w}$$

Für die beiden in Hund 102 verwendeten Markierungssubstanzen ergeben sich zwei verschiedene Gleichgewichtskonzentrationen (Abb. 4), die ebenfalls für RISA durchgezogen und für Evans-Blau unterbrochen gezeichnet wurden. Eine Korrektur der Gleichgewichtskonzentration gegen Ende der Durchströmung war bei der Patientin H.R. (Abb. 6) notwendig, weil die Summe der Volumina in beiden Abteilen bei gleichbleibender Menge an Markierungssubstanz durch die der Pumpe zugefügte Blutkonserve anstieg; hier zeigt die graphische Repräsentation der Gleichgewichtskonzentration bei Beginn der Transfusion einen Knick.

Näherer Augenschein zeigt, daß die Kurvenpaare jeweils von beiden Seiten dieser Gleichgewichtskonzentration zustreben, was den zunehmenden Grad der gegenseitigen Vermischung ausdrückt. Da eine solche asymptotische Annäherung oft auf einer Exponentialfunktion beruht, wurde (zunächst rein spekulativ) die Differenz der einzelnen Kurvenpunkte von der Gleichgewichtskonzentration logarithmisch aufgetragen. Die rechten Seiten der Abbildungen 4 bis 6 zeigen die entsprechenden Darstellungen. Dabei fallen drei Tatsache auf:

Die Punkte reihen sich zu nahezu geraden Linien auf.

Für die beiden Durchströmungen, in denen der Pumpenkreislauf an Volumen verlor (Hund 88 und H. R.), konvergieren die Kurven (Abb. 6) oder schneiden sich sogar (Abb. 5). In dem Falle, in dem das Pumpenvolumen zunahm (Hund 102), findet sich deutliche Divergenz der Linien (Abb. 4).

Die bei Hund 102 mit verschiedenen Markierungssubstanzen gewonnenen Kurven zeigen gute Übereinstimmung im Steigungsmaß (d. h., sie laufen praktisch parallel, Abb. 4).

6. Besprechung des Verlaufs der Kurven.

Eine Untersuchung der Konzentrationsverläufe ist mehrfach in der Literatur begonnen worden. Für die Bedingungen des Modells von Abb. 1 leitete G i l s o n (11) folgende Beziehung der Markierungskonzentration im Patientenkreislauf ab :

(IIIa) (unter Korrektur eines offensichtlichen Druckfehlers und Transponierung aus seiner Notierung)

$$c_S = \frac{M}{v+w} - \left(\frac{M}{v+w} - c_{SO} \right) \cdot e^{-\frac{v+w}{v \cdot w} \cdot qt}$$

Unter Einführung der Gleichgewichtskonzentration, wie es A u s t e n und R a k e r (2; 3) in einer vereinfachten Form bereits taten, läßt sich dies schreiben :

$$(IIIb) \quad c_S = c_e - (c_e - c_{SO}) \cdot e^{-\frac{v+w}{v \cdot w} \cdot qt}$$

Entsprechend kann für die Konzentration im Pumpenkreislauf gezeigt werden, daß

$$(IIIc) \quad c_P = c_e + (c_{PO} - c_e) \cdot e^{-\frac{v+w}{v \cdot w} \cdot qt}$$

(Eine exakte Ableitung findet sich im Anhang, Abschnitt 3b)

Im arithmetischen Netz zeigen die Konzentrationskurven (Abb. 7, ausgezogene Linien der linken Seite), die aus diesem Modell und Gleichungssystem zu folgen hätten, den aus der Empirie erwarteten Verlauf mit Annäherung an die Gleichgewichtskonzentration. Dabei ergibt sich kein spiegelsymmetrisches Bild (vielmehr sind die Entfernung der Anfangspunkte von der Asymptote und die Krümmung der Linien abhängig von den Ausgangskonzentrationen an Markierungssubstanz und vom Größenverhältnis der beiden Volumina; Spiegelsymmetrie träte nur bei dem Sonderfall ein, daß die Rauminhalte von Körper- und Pumpenkreislauf einander gleich sind).

Die ausgezogenen Linien der rechten Seite auf Abb. 7 sind die logarithmische Repräsentation der absoluten Differenzen zwischen jeweiliger Konzentration und Gleichgewichtskonzentration in dieser theoretischen Durchströmung. Die Darstellungsweise entspricht den rechten Seiten von Abb. 4 - 6. Der Verlauf dieser Linien ist gerade wie in den aktuellen Beispielfällen. Sie unterscheiden sich jedoch davon - und dies, wie es scheinen will, grundsätzlich - durch ihre strenge Parallelität. Letztere ist leicht verständlich, denn aus (IIIb) und (IIIc) folgt zwanglos, daß

$$\ln(c_e - c_S) = - \frac{v+w}{vw} \cdot qt + \ln(c_e - c_{SO})$$

$$\ln(c_P - c_e) = - \frac{v+w}{vw} \cdot qt + \ln(c_{PO} - c_e)$$

Die Steigungsmaße sind also gleich und in einem gegebenen Flüssigkeitssystem nur von dem (definitionsgemäß in beiden Richtungen gleichen!) Überlauf abhängig:

$$(IIIId) \quad \frac{d \ln(c_e - c_S)}{dt} = - \frac{v+w}{vw} \cdot q$$

$$(IIIe) \quad \frac{d \ln(c_P - c_e)}{dt} = - \frac{v+w}{vw} \cdot q$$

Diese Beziehung würde sich auch am besten zur Bestimmung des Überlaufs in aktuellen Durchströmungen eignen, falls dieses hypothetische Modell den tatsächlichen Verhältnissen entspräche. Gilson (11) hat zu diesem

Zweck die Formel

$$(IV a) \quad q = \frac{v w}{v + w} \cdot \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{1 - \frac{v + w}{M} \cdot c_{SO}}{1 - \frac{v + w}{M} \cdot c_{St}}$$

angegeben, die sich in vereinfachter Form auch bei Austen und Raker (2,3) findet. Da die Berechnung von nur zwei Meßwerten (c_{SO} , c_{St}) abhängt, ist sie schon durch relativ kleine Meßfehler recht störungsanfällig. In der aus (III d) abgeleiteten Gleichung

$$q = - \frac{vw}{v + w} \cdot \frac{d \ln (c_e - c_s)}{dt},$$

bzw. nach Umwandlung in dekadische Logarithmen,

$$(IV b) \quad q = - \frac{1}{\lg e} \cdot \frac{vw}{v + w} \cdot \frac{d \lg (c_e - c_s)}{dt},$$

läßt sich das Steigungsmaß aus der Regressionslinie beliebig vieler Meßpunkte bestimmen und dadurch die Abhängigkeit von unvermeidlichen Meßfehlern reduzieren. Gleichzeitig bietet die Parallelgleichung

$$(IV c) \quad q = - \frac{1}{\lg e} \cdot \frac{vw}{v + w} \cdot \frac{d \lg (c_p - c_e)}{dt}$$

eine gute Kontrolle, da sie ja den gleichen Wert ergeben müßte.

Tatsächlich resultieren für den Überlauf in allen drei ausgesuchten Beispielfällen verschiedene Werte, je nachdem, ob (IV b) oder (IV c) zugrunde gelegt wird. Bei einem so engen Zusammenhang zwischen Steilheit dieser Kurven und Stromstärke des Überlaufs liegt der Gedanke nahe, daß ungleiche Überläufe in beiden Richtungen für die Ungleichheit der tatsächlich gefundenen Steigungsmaße verantwortlich sind.

1. Ein Modell mit ungleichen Überläufen.

Aus Betrachtung von Hämodynamik, Markierungsbilanz und Annäherung an den Gleichgewichtszustand erwuchs der Verdacht, daß Gleichheit der in beiden Richtungen zwischen Körper- und Pumpenkreislauf fließenden Überläufe nur ausnahmsweise besteht. Es soll untersucht werden, ob die beobachteten Phänomene sich durch eine Modellvorstellung mit verschiedenen Überläufen besser erklären lassen.

In diesem Modell⁺ sind zwei Volumina mit genügend verschiedenen Markierungskonzentrationen durch konstante, aber nicht notwendigerweise gleich große Flüssigkeitsströme verbunden. In Übereinstimmung mit Gilson (11) und Austen et al. (3) wird gefordert, daß dieses System vollständig geschlossen sei und daß augenblickliches homogenes Mischen innerhalb jedes Volumens erfolge.

Es kann leicht gezeigt werden (s. Anhang, Abschnitt 2), daß die anfängliche Konzentrationsveränderung in einem Abteil direkt proportional dem Strom ist, der aus dem anderen entspringt:

$$(Va) \quad \frac{d c_P}{d t_O} = \frac{s \cdot (c_{SO} - c_{PO})}{v}$$

$$(Vb) \quad \frac{d c_S}{d t_O} = \frac{p \cdot (c_{PO} - c_{SO})}{w}$$

Diese Beziehung läßt sich für die Bestimmung von Überläufen nur dann anwenden, wenn deren Größe im Verhältnis zu den Volumina verschwindend klein ist (5), wie dies bei Gliedmaßendurchströmungen mit wirksamen Staubinden der Fall sein mag. Unter diesen Bedingungen ist, wie Austen und Raker (3) bemerken, die Beziehung für eine beträchtliche Zeit linear, und der Differentialquotient zu Beginn der Durchströmung kann mit genügender Genauigkeit durch den Regressionskoeffizienten der Zeit- Konzentrations-Kurve angenähert werden.

+ (Abb. 2)

Für alle größeren Überlaufstromstärken jedoch, wie sie beispielsweise bei jeder Beckendurchströmung vorkommen und sowohl vom hämodynamischen als auch vom toxikologischen Standpunkt aus wichtig sind, weisen die Linien eine beträchtliche frühe Krümmung auf. Dann läßt sich der Differentialquotient nicht mehr durch den Regressionskoeffizienten ersetzen. In Abb. 7 zeigen die Linien der linken Seite diese Kurvature.

Lösung der Differentialgleichung, die sich aus Kombination von (Va) und (Vb) ergibt (siehe Anhang, Abschnitt 3), führt zu dem folgenden Ausdruck der Abhängigkeit der Markierungskonzentrationen zu jeder beliebigen Zeit von den verbleibenden Größen:

$$(VIa) \quad c_P = c_e + \frac{c_{PO} - c_{SO}}{v + w} \cdot \frac{v^{s/\delta}}{w^{p/\delta}} \cdot \left(\frac{w - \delta t}{v + \delta t} \right)^{s/\delta}$$

$$(VIb) \quad c_S = c_e - \frac{c_{PO} - c_{SO}}{v + w} \cdot \frac{v^{s/\delta}}{w^{p/\delta}} \cdot \left(\frac{w - \delta t}{v + \delta t} \right)^{p/\delta}$$

Die unterbrochenen Linien auf der linken Seite der theoretischen Darstellung auf Abb. 7 stellen diese Beziehungen für die verhältnismäßig kleinen Volumina von 1500 und 500 ml Plasma und für Überlaufstromstärken von 10 und 20 ml/min graphisch dar. Die gestrichelte Kurve ist für einen Nettostrom in Richtung auf das größere Volumen, die Strich-Punkt-Darstellung für die umgekehrte Richtung berechnet. Wie der Vergleich mit den ausgezogenen Linien zeigt, ähneln sie Exponentialfunktionen darin, daß sie eine Horizontale anstreben. Das betont wiederum die zentrale Bedeutung der Gleichgewichtskonzentration. Zum Unterschied von Exponentialfunktionen fällt jedoch schließlich (außerhalb des Bereiches unserer Darstellung) entweder c_P oder c_S mit c_e zusammen. Wie aus (VIa) und (VIb) ersichtlich, geschieht dies dann und nur dann, wenn die gesamte Flüssigkeitsverschiebung die Größe des Volumens erreicht, aus dem sie abgeleitet ist ($\delta t = w$ bzw. $-\delta t = v$). Anders ausgedrückt, weist dasjenige Volumen, das sich durch Nettoüberläufe vergrößert, Gleichgewichtskonzentration auf, sobald alle Flüssigkeit in ihm versammelt ist und das andere Volumen sich erschöpft hat. (Das entspricht den Definitionspostulaten der Gleichgewichtskonzentration.) Jenseits dieses Zeitpunktes wird der Aus-

druck im mathematischen Sinne komplex, also physikalisch nicht realisierbar.

Für den Sonderfall, daß die beiden Überläufe einander gleich sind ($s = p$), enthalten (VIa) und (VIb) den unbestimmten Ausdruck 1^∞ . Setzt man jedoch bereits vor der Differenzierung $s=p=q$, dann ergibt sich, wie erwartet, Gleichung (III) (siehe Anhang, Abschnitt 3a).

Auch die unterbrochenen Linien auf der rechten Seite der theoretischen Darstellung (Abb. 7) ähneln den ausgezogenen, aufgrund von (III) berechneten. Die Annäherung an die Gleichgewichtskonzentration ist, wenn sie in einem halblogarithmischen Koordinatensystem verfolgt wird, nahezu linear. Sie kann als gänzlich linear betrachtet werden, wenn die gesamte Volumenverschiebung am Ende der Durchströmung den beiden Ausgangsvolumina gegenüber klein ist ($d'z \ll w$; $-d'z \ll v$).

In Abschnitt 4 des Anhangs wird nachgewiesen, daß

$$(VIIa) \quad p = - \frac{1}{\lg e} \cdot \frac{v w}{v + w} \cdot \frac{d \lg (c_e - c_s)}{dt_O}$$

$$(VIIb) \quad s = - \frac{1}{\lg e} \cdot \frac{v w}{v + w} \cdot \frac{d \lg (c_p - c_e)}{dt_O}$$

Dieses Ergebnis entspricht völlig den Gleichungen (IVb) und (IVc), die von der Exponentialfunktion (III) abgeleitet sind, kann jedoch die Unterschiede im Steigungsmaß erklären. Es wurde weiter oben darauf hingewiesen, daß die frühe Krümmung der Zeit-Konzentrations-Kurve im arithmetischen Netz diese für die Bestimmung der Überläufe weniger geeignet macht. Im Gegensatz dazu zeigt die rechte Seite der Abb. 7, daß die beschriebenen halblogarithmischen Kurven in ihrem Anfang am geradesten verlaufen. Daher läßt sich der Differentialquotient in (VIIa) bzw. (VIIb) einfach durch den Regressionskoeffizienten der Logarithmen der Unterschiede zwischen aktueller und Gleichgewichtskonzentration über die ersten j Minuten ersetzen:

$$(VIIIa) \quad p_a = - \frac{1}{\lg e} \cdot \frac{v w}{v + w} \cdot b_s$$

$$(VIIIb) \quad s_a = - \frac{1}{\lg e} \cdot \frac{vw}{v+w} \cdot b_p$$

Ist die Krümmung bedeutend, wie das häufig der Fall ist, dann können diese apparenten Ströme mit einem Faktor multipliziert werden (Anhang Abschnitt 5), wodurch allerdings eine gewisse Überkorrektur erfolgt :

$$(IXa) \quad p = p_a \cdot \frac{f}{f_a}$$

$$(IXb) \quad s = s_a \cdot \frac{f}{f_a}$$

worin

$$(X) \quad \frac{f}{f_a} = \frac{vw}{f_{aj}} \cdot \frac{1 - e^{-\frac{v+w}{vw} f_{aj}}}{v + we^{-\frac{v+w}{vw} f_{aj}}}$$

2. Berechnung nach dem neu vorgeschlagenen Modell.

a) Berechnung der Überläufe.

Diese Methode der Darstellung und Analyse ist deshalb bedeutungsvoll, weil sie es ermöglicht, die Überläufe in beiden Richtungen durch regelmäßige Messungen nur eines Markierungsstoffes in beiden Kreisläufen zu bestimmen.

Aus den in Abb. 4 dargestellten RISA-Konzentrationen für Hund 102 errechnet sich ein Überlauf von 3,7 ml Plasma/min vom Extrakorporal- zum Korporalkreislauf, ein solcher von 23,1 ml/min in umgekehrter Richtung und ein resultierender Nettostrom von 19,4 ml/min nach der Pumpe. Dies ergäbe in der Perfusionszirkulation während der ersten 15 min einen Volumenzuwachs von 291 ml Plasma oder rund 400 ml Vollblut. Nach der wäh-

rend der Prozedur durchgeführten Schätzung betrug er 2 - 300 ml.

Entsprechend weist Hund 88 (Abb. 5) einen Strom von 45 ml/min. vom Durchströmungs- zum Körpervolumen, von 9 ml/min in umgekehrter Richtung und einen Nettoüberlauf von 36 ml/min. nach dem Körperkreislauf auf. Dies entspricht dem klinischen Eindruck rapiden Volumenverlusts in der Pumpe.

Patientin H.R. empfangt 31 ml Plasma/min aus dem Pumpenkreislauf und verlor gleichzeitig 24 ml/min. Dies bedeutet während der gesamten Perfusion einen Nettoverlust von 350 ml Blut aus der Pumpe, während laut Protokoll 500 ml nachgefüllt werden mußten.

In allen Fällen läßt sich die Richtung des Nettoüberlaufs eindeutig bestimmen. Mit den intraoperativen Schätzwerten stimmen die Ergebnisse nur der Größenordnung nach überein. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß aus den weiter oben angeführten Gründen Pegelschwankungen im venösen Reservoir nur einen äußerst groben Maßstab für Veränderungen im Füllungszustand des Durchströmungskreislaufs darstellen.

b) Vergleich zweier Markierungsstoffe.

Es wurde bereits betont, daß die Einführung eines einzigen Markierungsstoffes in genügend verschiedener Konzentration zur Volumenbestimmung beider Kreisläufe sowie zur Bestimmung des Überlaufs in beiden Richtungen ausreicht. Verwendung von zwei verschiedenen Substanzen ist also nicht nötig, kann aber zur Bestätigung herangezogen werden. Dies sei anhand des Versuchshundes 102 demonstriert. Die Evans-Blau-Daten ergeben (zum Vergleich sind die mithilfe von RISA ermittelten Zahlen in Klammern beigelegt):

$$p = 3,0 \text{ ml Plasma/min. (3,7)}$$

$$s = 27,8 \text{ ml Plasma/min. (23,0)}$$

$$\delta = 24,8 \text{ ml Plasma/min. (19,4)}$$

Die Werte zeigen befriedigende Übereinstimmung in der Größenordnung.

c) Markierungsbilanz.

Das Konzept von Überläufen verschiedener Größe wurde quantitativ abgeleitet von den Unterschieden in der Geschwindigkeit, mit der der Gleichgewichtszustand auf den beiden Seiten der Durchströmungsbarriere angestrebt wird. Es stimmt mit der klinischen Beurteilung der Nettostromrichtung überein und vermag hämodynamische Phänomene, wie Schwankungen im Pumpenpegel und intraoperativen Kollaps beim Patienten zu erklären. Schließlich muß es die Unstimmigkeiten in der Markierungsbilanz berichtigen, wenn es Geltung beanspruchen soll.

In Tabelle 2 sind diese Bilanzen für die drei Beispielfälle ohne und mit Berücksichtigung der berechneten Volumenverschiebungen aufgeführt. Im letzteren Falle sind sie erheblich kleiner.

3. Allgemeine Besprechung und Diskussion der Einschränkungen.

Im vorstehenden wurde ein Modell vorgetragen, das in befriedigender Weise die hämodynamischen Beobachtungen und das Verhalten von Markierungsstoffen zu erklären vermag. Es kann wenig Zweifel daran bestehen, daß Überläufe in den beiden Richtungen sich von einander in der Größe unterscheiden und daß ihre Bestimmung nennenswerte theoretische und praktische Bedeutung hat.

Es soll jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Annahme eines geschlossenen Systems künstlich ist. Wie auf Abb. 3 schematisch dargestellt, stehen vielmehr die intravaskulären Räume des Körper- und des Perfusionskreislaufs mit den zugehörigen Interstitien in Austausch. Es sind also außer dem beschriebenen sicher noch weitere Mechanismen der Flüssigkeitsdynamik im Spiel. Insbesondere drei Weisen unkontrollierter Bewegung von Flüssigkeit oder Markierungsstoff können aus klinischen Beobachtungen und physiologischen Versuchen erschlossen werden.

a) Markierungsschwund

Es ist bekannt, daß RISA nicht gänzlich im intravaskulären Flüssigkeitsabteil des Körpers verbleibt. Bruchteile geraten in den Interstitialraum, werden abgebaut oder geraten in den endokrinen Stoffwechsel. Die Verschwindensrate in normalen narkotisierten Hunden war in unseren Händen $(2,65 \pm 0,35) \%$ je 30 min. Für Proben, die alle 5 min entnommen werden, ist daher der Irrtum höchstens 0,5 %. Der mittlere Fehler für Blutentnahmen und Plasmazintillationszählung beträgt bei Doppelbestimmung 1,23 %. Die Tatsache, daß die Verschwindensrate von RISA weit unter dem Versuchsfehler liegt, rechtfertigt es, sie als wesentliche Quelle von Ungenauigkeiten bei der Überlaufsberechnung auszuschließen.

b) Transkapilläre Auffüllung.

In jenen Fällen, wo ein Nettostrom in Richtung auf den Extrakorporalkreislauf Hypovolämie im Körper verursacht, werden physiologische Auffüllmechanismen auf den Plan gerufen. Dabei tritt (unmarkierte) Interstitialflüssigkeit in den intravaskulären Raum über. Das Ausmaß dieser Reaktion ist offenbar von der Größe des Volumendefizits, den Druckgradienten zwischen den verschiedenen Flüssigkeitsabteilen und der Dauer des Zustandes abhängig. Beim Menschen ist die transkapilläre Auffüllzeit höchst variabel; im allgemeinen benötigt der Ausgleich eines Verlustes von 10 - 15 % des Blutvolumens zwischen 6 und 18 Stunden (21). Im Hinblick darauf wird es als zulässig betrachtet, den Irrtum, der durch diesen Mechanismus während der verhältnismäßig kurzen Durchströmungsfristen in die Markierungsuntersuchungen eingeführt wird, zu vernachlässigen.

c) Ödembildung.

Ödem der durchströmten Körperregion ist eine regelmäßige unmittelbare Folge regionaler Durchströmung, wenn auch sein quantitatives Ausmaß von Fall zu Fall stark schwankt. Es bedeutet Flüssigkeits- (und Markierungs-) Verlust in einen unkontrollierten Raum hinein. Ein solcher Vorgang läßt sich schon aus dem mit einiger Regelmäßigkeit auftretenden Ansteigen des Hämotokrits im Perfusat vermuten. Die Gründe für solche extravaskuläre

Flüssigkeitssequestrierung sind zweifellos verwickelt; zu den wirksamen Faktoren gehören Durchströmungsdruck, kolloidosmotischer Druck (24, 23), Dosis des Chemotherapeutikums (15) und wahrscheinlich andere physikalische und chemische Umstände, die die Haargefäßdurchlässigkeit beeinflussen (16). Ödembildung ist unseres Erachtens der einzige bei der regionalen Perfusion regelmäßig eintretende Vorgang, der nennenswerte Fehler in die Bilanzberechnung (und damit die Bestimmung der Überläufe) einzuführen vermag.

Trotz dieser Einschränkung glauben wir, daß das vorgeschlagene Modell für die Beurteilung der Flüssigkeitsdynamik während chemotherapeutischer regionaler Perfusion einen echten Fortschritt darstellt.

Praktische Anwendung

1. Halbgraphische Methode.

Um eine schnellere, wenn auch nicht ganz so genaue Bestimmung des Überlaufs zu ermöglichen, wird eine halbgraphische Methode vorgeschlagen. Sie umgeht das zeitraubende Nachschlagen von Logarithmen und die Berechnung von Regressionskoeffizienten und Korrekturfaktoren.

Die beiden Volumina und die Gleichgewichtskonzentration werden wie üblich durch die Verdünnungsmethode bestimmt; die (arithmetischen) Differenzen zwischen aktueller und Gleichgewichtskonzentration ($c_e - c_s$ und $c_{e'} - c_s$) werden dann in einem halblogarithmischen Koordinatensystem eingetragen. Durch diese Punkte wird eine Gerade gezogen. Wenn die Krümmung deutlich ist, wird nach Möglichkeit die anfängliche Steigung angenähert. Die arithmetisch gemessene Differenz zwischen zwei Ordinaten dieser Gerade ist dem Steigungsmaß und folglich nach (VIIa) und (VIIb) dem Überlauf proportional. Wenn halblogarithmisches Papier mit 10 cm

je Zyklus⁺ verwandt und jeder Minute 1 cm in der Zeitachse zugeteilt wird, läßt sich der Ordinatenunterschied zwischen $t = 0$ und $t = 20$ min. in Millimetern ablesen. Dann ist

$$(XII) \text{ Überlauf } \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] = \text{Ordinatenunterschied (in mm)} \\ \cdot 0,00115 \cdot \frac{vw}{v + w}$$

In dem Versuch mit Hund 102 mißt der Ordinatenunterschied für $\lg |c_e - c_s|$ etwa 8,5 mm (s. Abb. 8); daher (in Klammern ist der nach der nicht-graphischen Methode berechnete Wert beigefügt):

$$p = 4,2 \quad (3,7) \quad \text{ml/min.}$$

In gleicher Weise ergibt die halbgraphische Methode:

$$s = 25,5 \quad (23,1) \quad \text{ml/min.}$$

$$f = 21,3 \quad (19,4) \quad \text{ml/min.}$$

2. Bestimmung der Flüssigkeitsdynamik intra operationem.

Die Schnellmethode läßt sich mit Vorteil anwenden, wenn Kenntnis der Überläufe während des Eingriffs wünschenswert ist. Dazu ist Zugang zu einem Szintillationszähler in unmittelbarer Nähe des Operationssaales erforderlich.

Injektion vorbestimmter Isotopenmengen beschleunigt die Bestimmung von Durchströmungs- und Körperkreislaufvolumen sowie der Gleichgewichtskonzentration. Während eines zehnminütigen Versuchslaufs vor Zugabe von Zytostatikum werden beiden Kreisläufen alle 2 1/2 min Blutproben entnommen. Bei Bearbeitung sofort nach Anfall werden vier Punktpaare gewonnen, aus denen die Überläufe wie beschrieben bestimmt werden können.

+ z. B. Schleicher & Schüll Nr. 376 1/2

Die Größe der beiden Stromstärken drückt den Grad der hämodynamischen Isolierung aus. Ein hoher Wert für den Überlauf von der Pumpe zum Patienten (p) kann behinderten venösen Rückstrom aus der durchströmten Region in das Pumpenreservoir oder zu hohem Perfusionsdruck bedeuten; ein großer Patient-Pumpen-Überlauf (s) mag auf eine offengebliebene Kollateralarterie oder zu geringen Pumpendruck hinweisen.

3. Schätzung der überlaufenden Zytostatikummenge.

Wenn möglichst kleine und annähernd gleichgroße Überläufe eingestellt sind, läßt sich die Dosis von entkommendem, im Plasma transportiertem Zytostatikum, der der Gesamtorganismus bis zum Ende der Perfusion ausgesetzt wird, schätzen. Dies geschieht unter den folgenden Annahmen, die beide die Exponierung etwas zu hoch ansetzen:

a) Pharmakon, das einmal in den Körperkreislauf gelangt ist, kehrt nicht in den Pumpenkreislauf zurück.

b) Die Konzentration an zytotoxischer Substanz im Perfusat bleibt konstant (11).

Dann ist:

$$(XIIIa) \text{ Entkommene Dosis} = p \cdot z \cdot \frac{\text{Gesamtdosis}}{v}$$

Umgekehrt kann die Kenntnis der Überläufe zur Berechnung der dem Durchströmungskreislauf zuzusetzenden Gesamtdosis benutzt werden, wenn vorher definiert wird, wieviel zytotoxischer Substanz der Patient durch Überlaufmechanismen ausgesetzt werden darf. Dann ergibt sich durch einfache Umformung von (XIIIa):

$$(XIVa) \text{ Gesamtdosis} = \frac{v \cdot \text{Maximalexponierung}}{p \cdot z}$$

Zwei Punkte schränken allerdings den Wert der obigen Formeln ein.

1. Einige der häufig angewandten Verbindungen, wie z. B. Mechloräthamin (N-Lost), werden nicht nur im Plasma, sondern auch in Erythrozyten transportiert (20). In solchen Fällen muß der Überlauf in Vollblut ausgedrückt werden:

$$(XIIIb) \text{ Entkommene Dosis} = \frac{p \cdot z}{1 - \text{Pumpenhämatokrit}} \cdot \frac{\text{Gesamtdosis}}{v}$$

$$(XIVb) \text{ Gesamtdosis} = (1 - \text{Pumpen-} \\ \text{hämatokrit}) \cdot \frac{v \cdot \text{Maximalexponierung}}{p \cdot z}$$

2. Es ist im vorstehenden merktlich auf die Ödembildung im durchströmten Gebiet (15, 16, 26, 28) hingewiesen worden. Diese angesammelte Interstitialflüssigkeit stellt ein Reservoir dar, in dem zytotoxische Substanz sequestriert werden kann. Nach dem Eingriff kann sie langsam in den Kreislauf zurückdiffundieren und so eine protrahierte, über den Überlauseffekt hinausgehende Intoxikation verursachen. Es ist gegenwärtig nicht möglich, diesen Vorgang quantitativ zu erfassen; mit Sicherheit läßt sich nur sagen, daß seine Bedeutung sich umgekehrt proportional zur Abbaugeschwindigkeit des verwandten Chemotherapeutikums verhält. Wenn eine Verbindung mit sehr kurzer Wirkungsdauer (wie N-Lost) benutzt wird, ist eine größere zusätzliche Toxizität durch späte Reabsorption nicht wahrscheinlich. Sie kann jedoch bei langwirkenden Agentien hochbedeutend sein und muß dann unbedingt berücksichtigt werden.

Tabelle 1

Nr. Name	Durchströmtes Gebiet	Kollaps	Volumenbilanz im Pumpenreservoir	Änderungen der Markierungskonzentration		
				Anstieg im Patienten %	Abfall in der Pumpe %	Bilanz %
1 M. G.	Obere	0	-275	34	55	21
2 B. L.	Extremität	0	+300 → 0	47	36	-11
3 G. P.	Untere Extremität	0	-100	6	36	30
4 A. H.		0	0	10	53	43
5 B. S.		0	-100	8 8	17 14	9 RISA 6 Evans-Blau
6 G. W.	Becken	+	+600	36	64	28
7 W. C.		0	0	13	58	45
8 V. S.		0	-500	22	49	27
9 M. F.		+	+100	22	50	28
10 E. S.		+	+200	31	45	14
11 H. M.		+	+250	22	38	16
12 R. Q.		+	nicht protok.	10	10	0
13 G. H.		+	-250	61	47	-14
14 H. R.		0	-500	33	34	1
15 F. M.		0	-250	13	33	20
16 Hund 74	Becken	nicht untersucht	nicht protokolliert	9 22	11 16	2 RISA -6 Evans-Blau
17 Hund 78			nicht protok.	9	17	8
18 Hund 88			-400	8	22	14
19 Hund 94			0	0,2	10	10
20 Hund 102			+275 → 0	18 -30	4 -68	-14 Evans-Blau -38 RISA
21 Hund 110			-100	15 -39	11 -29	-4 Evans-Blau 10 RISA

Legende zu Tabelle 1

Übersicht über die Beobachtungen an 21 regionalen Durchströmungen.

Die Tabelle führt die einzelnen Patienten und Versuchshunde mit Angabe der durchströmten Körperregion auf. Die Kolumne "Kollaps" bezieht sich auf klinische Beobachtungen des Narkotiseurs; Kollaps ist definiert als Sinken des systolischen Blutdrucks auf oder unter 100 mm Hg sowie Ansteigen des Pulses um mehr als 15 pro Minute. Als "Volumenbilanz" ist die Veränderung aufgeführt, die während der gesamten Perfusion im Pegel des venösen Reservoirs auftritt. Die nächsten beiden Säulen bezeichnen den Abfall der Markierungskonzentration auf der einen und den entsprechenden Anstieg auf der anderen Seite. Die sich daraus ergebende Bilanz ist in der letzten Spalte enthalten.

Legende zu Tabelle 2

Bilanzen der Markierungsstoffe ohne und mit Berücksichtigung von Volumenverschiebungen.

Die Werte der linken Tabellenseite wurden unter Zugrundelegung der alten Vorstellung berechnet, daß Korporal- und Extrakorporalkreislauf am Ende der Perfusion das gleiche Volumen aufweisen wie zu Beginn. Auf der rechten Seite sind die Volumenänderungen berücksichtigt, die durch den nach dem vorgeschlagenen Modell berechneten Nettoüberlauf entstehen.

Da in der Durchströmung von Hund 102 RISA dem Korporalkreislauf zuge-setzt wurde, ergeben sich in diesem Falle negative Werte für "Anstieg im Patienten" und "Abfall in der Pumpe".

Tabelle 2

Perfusion	Ohne Volumenverschiebung			Mit Volumenverschiebung		
	"Anstieg" im Patienten +)	"Abfall" in der Pumpe +)	Bilanz	"Anstieg" im Patienten +)	"Abfall" in der Pumpe +)	Bilanz
Hund 102 (RISA)	-734	-3011	-37,1 % von M_{SO}	-3538	-3491	0,76 % von M_{SO}
Hund 102 (Evans-Blau)	3,64 mg	0,73 mg	-14 % von M_{PO}	0,25 mg	0,28 mg	0,19 % von M_{PO}
Hund 88	1222	3371	14,3 % von M_{PO}	11102	9915	-2,1 % von M_{PO}
Patientin H.R.	5753	5857	0,59 % von M_{PO}	4830	4867	0,21 % von M_{PO}

+) für RISA in 1000 Zerfällen je Minute.

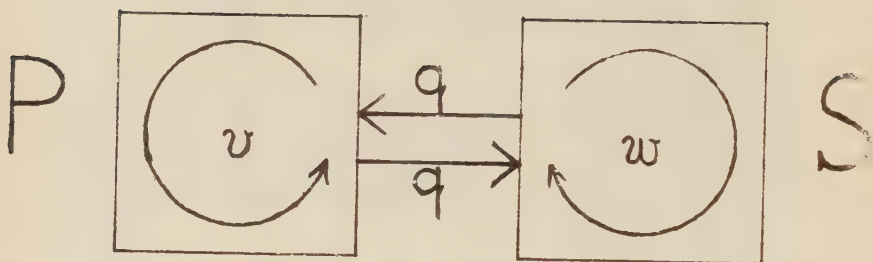


Abb. 1

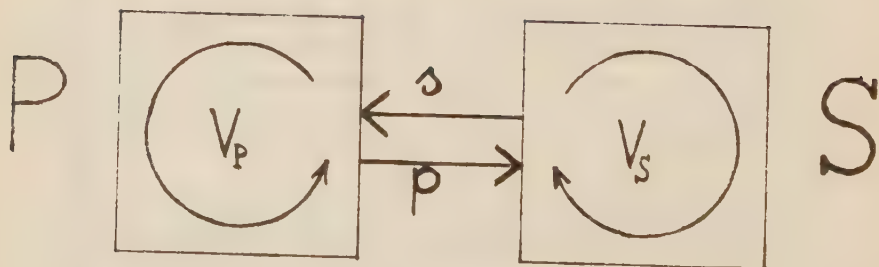


Abb. 2

Legende zu Abb. 1 und 2

Schematische Darstellung der bisher angenommenen Kreislaufverhältnisse bei der regionalen Perfusion und ein neues Modell.

P bedeutet den Pumpenkreislauf einschließlich Schläuchen und Gefäßsystem der perfundierten Region; S bedeutet das übriggebliebene Kreislaufsystem des Patienten. Durch die nicht verschlossenen Anastomosen fließen Überläufe sowohl von P nach S als auch von S nach P.

Nach der alten Vorstellung sind die beiden Überläufe in der Richtung einander entgegengesetzt, in der Größe gleich (q); die beiden Volumina bleiben danach konstant (v ; w).

Das neue, unten dargestellte Modell postuliert ungleiche Überläufe (s ; p); die beiden Volumina ändern sich also je Zeiteinheit um den Nettoüberlauf ($|s - p|$).

Legende zu Abb. 3

Flüssigkeitsdynamik während regionaler Durchströmung.

In diesem Schema sind die Flüssigkeitsabteile und Ströme während einer regionalen Perfusion dargestellt (die einzelnen Räume sind nicht maßstabgerecht repräsentiert). Die Pumpe treibt Blut durch den Gefäßraum (I. V. C.) der durchströmten Körpergegend. Die Hauptarterie und -vene (ma und mv), die dieses Gebiet mit systemischem Blut versorgen, sind unterbrochen; die meisten der kleineren Kollateralen (c), die den perfundierten Gefäßraum mit dem des Restpatienten verbunden, sind durch eine Staubinde verschlossen. Jedoch verbleiben einige Kollateralgefäße (c') offen und vermitteln einen unvermeidlichen Überlauf in beiden Richtungen. Flüssigkeitsbewegungen können auch zwischen den intravaskulären und extravaskulären (E. V. C.) Abteilen vorkommen. Diese Verschiebungen stellen auf der einen Seite Ödembildung im durchströmten Gebiet dar, die möglicherweise in einer Art Gleichgewicht mit dem Perfusat steht; auf der anderen Seite Markierungsschwund und transkapilläre Auffüllung im Restpatienten.

HEMODYNAMIC RELATIONSHIPS DURING REGIONAL PERFUSION

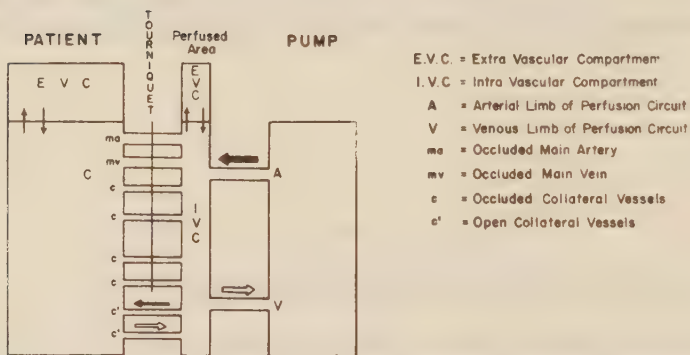
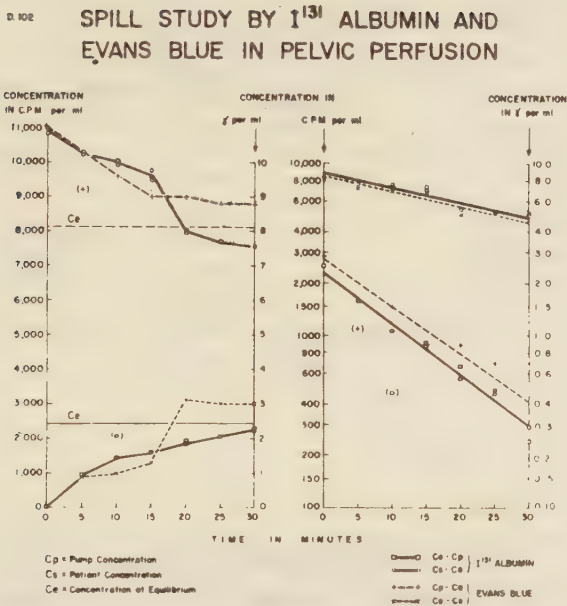


Abb. 3



Legende zu Abb. 4

Verlauf der Konzentrationen zweier Markierungssubstanzen während einer Beckendurchströmung (Hund 102).

Auf der linken Seite der Abbildung stellen die obere durchgezogene und die untere gestrichelte Linie die Konzentration im Körperkreislauf (c_s) an radiojodiertem Albumin (RISA) bzw. Evans-Blau dar, die verbleibenden beiden Kurven bedeuten die entsprechenden Konzentrationen im Pumpenkreislauf (c_p). Die Konzentrationen sind auf der linken und rechten Vertikalachse in Zerfällen je Minute pro Milliliter (cpm/ml) für RISA bzw. Mikrogramm pro Milliliter (μ /ml) für Evans-Blau aufgeführt. Jedes Kurvenpaar konvergiert auf eine bestimmte Gleichgewichtskonzentration (c_e).

Rechts sind für beide Markierungssubstanzen die Differenzen zwischen aktueller und Gleichgewichtskonzentration ($|c_p - c_e|$ und $|c_s - c_e|$) halblogarithmisch dargestellt. Die Geraden sind die aus den Punkten der ersten 20 Durchströmungsminuten berechneten Regressionslinien.

SPILL STUDY BY I¹³¹ ALBUMIN IN PELVIC PERFUSION

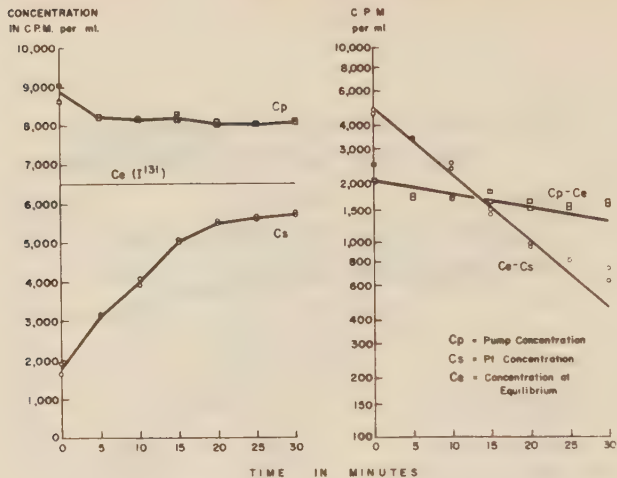


Abb. 5

SPILL STUDY BY I¹³¹ ALBUMIN IN RIGHT LOWER LIMB AND PELVIC PERFUSION

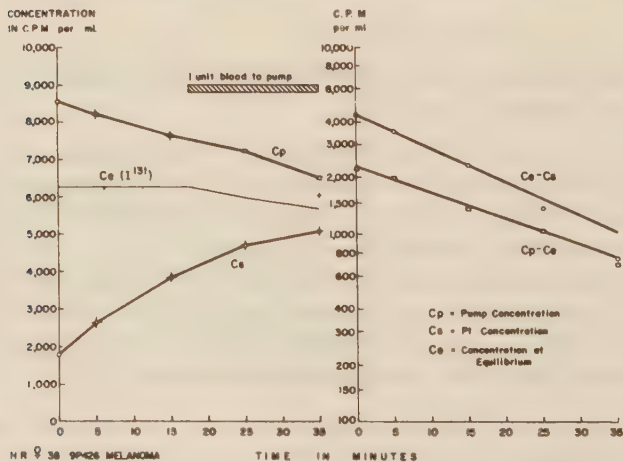


Abb. 6

Legende zu Abb. 5

Zeitlicher Verlauf der Markierungskonzentrationen während einer Becken- durchströmung (Hund 88).

Auf der linken Seite der Abbildung ist die Konzentration in Pumpen- (c_p) und Körperkreislauf (c_s) sowie die Gleichgewichtskonzentration an radiojodiertem Albumin in Zerfällen je Minute pro Milliliter eingetragen. Rechts sind die Differenzen zwischen aktueller und Gleichgewichtskonzentration ($c_p - c_e$; $c_e - c_s$) halblogarithmisch dargestellt; die Geraden sind die aus den Punkten der ersten 20 Minuten berechneten Regressionslinien.

Legende zu Abb. 6

Zeitlicher Verlauf der Markierungskonzentrationen während einer chemo- therapeutischen Durchströmung von Becken und rechter unterer Extremität wegen malignen Melanoms mit Lymphknotenmetastasen (Patientin H. R., 38 Jahre).

Auf der linken Seite ist die RISA-Konzentration in Pumpen- (c_p) und Körperkreislauf (c_s) eingetragen. Die Gleichgewichtskonzentration sinkt von der 18. Minute an durch die Zufuhr einer Blutkonserve an die Pumpe etwas ab. Rechts sind die Differenzen zwischen aktueller und Gleichgewichtskonzentration halblogarithmisch dargestellt; die Regressionsgerade wurde für die ersten 15 Minuten berechnet.

A HYPOTHETICAL TWO COMPARTMENT SYSTEM WITH VARYING CONNECTING FLOWS

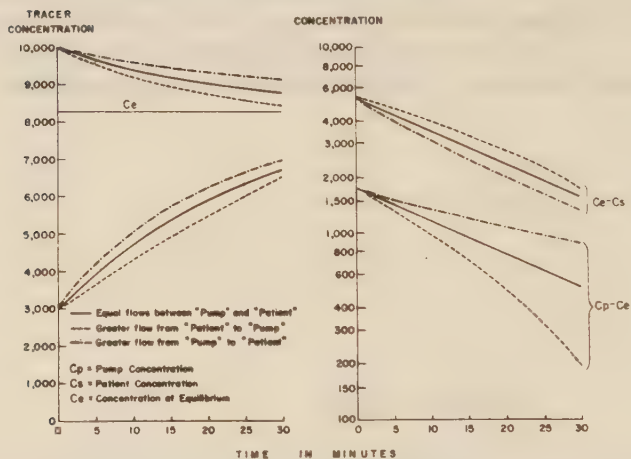


Abb. 7

Legende zu Abb. 7

Darstellung des Verhaltens der Markierungskonzentrationen in einem theoretischen Perfusionssystem mit zwei geschlossenen Abteilen, augenblicklicher interner Vermischung und konstanten Überläufen.

Das "Pumpen"-Volumen ist mit 1500, das "Korporal"-Volumen mit 500 ml angenommen; die anfänglichen Markierungskonzentrationen seien 10000 und 3000 Zerfälle je Minute pro Milliliter.

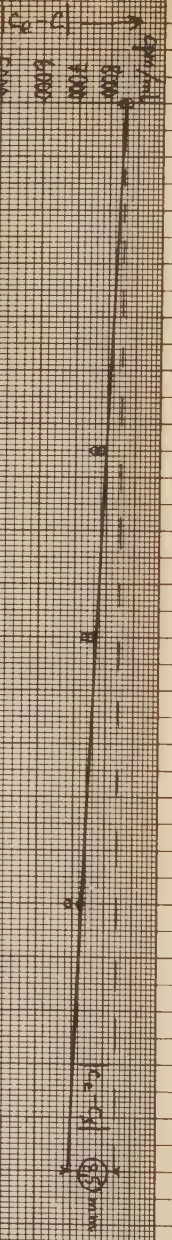
Die durchgezogenen Linien auf der linken Seite der Abbildung bezeichnen den zeitlichen Verlauf der Markierungskonzentration in Pumpen- und Körperkreislauf, wenn der Überlauf vom ersteren zum letzteren dem Überlauf in umgekehrter Richtung gleicht ($p = s = 15$ ml/min). Die gestrichelten Linien nehmen einen Nettoüberlauf in das Pumpenabteil ($p = 10$ ml/min; $s = 20$ ml/min), die Strich-Punkt-Darstellungen einen solchen in Richtung auf den Korporalkreislauf an ($p = 20$ ml/min; $s = 10$ ml/min).

Auf der rechten Seite sind die entsprechenden zeitlichen Verläufe der Differenz zwischen aktueller und Gleichgewichtskonzentration ($c_p - c_e$; $c_e - c_s$) halblogarithmisch dargestellt.

Legende zu Abb. 8

Halbgraphische Bestimmung der Überläufe für die Beckendurchströmung bei Hund 102.

Die Differenzen zwischen aktueller und Gleichgewichtskonzentration ($|c_e - c_s|$ und $|c_p - c_e|$) wurden in einem halblogarithmischen Koordinatensystem mit 10 cm je Zyklus aufgetragen, wobei in der Zeitachse jeder Minute 1 cm zugeteilt wurde. Durch die Punkte wurde die bestpassende Gerade gezogen. Der in Millimetern gemessene Unterschied zwischen den Ordinaten für $t = 0$ und $t = 20$ min ist dann den Überläufen proportional; der Berechnungsgang für s und p ist angegeben.



$p = 0.491$
 $t = 10$

$$p_{1.5} = 1.044 \cdot 0.0015 \cdot \frac{9.81}{10}$$

$$= 1.044 \cdot 0.0015 \cdot \frac{125 \cdot 5.62}{1821 + 5.62}$$

$$= 1.044 \cdot 0.491$$

$$p = 0.491$$

$$= 4.2 \text{ m/min}$$

$$= 0.491$$

$$= 25.5 \text{ m/min}$$

Halbgraphische Bestimmung der Überläufe

für die Rückendurchströmung bei Hund 102

20 min

20 min

Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Über die Flüssigkeitsdynamik bei chemotherapeutischer isolierter Durchströmung in der Krebstherapie ist in der Literatur eine Modellvorstellung implicite enthalten.
2. Anhand von Beobachtungen der Hämodynamik, der Markierungsbilanz und des Verlaufs von Zeit-Konzentrationskurven von Markierungsstoffen läßt sich zeigen, daß diese Vorstellung den tatsächlichen Verhältnissen nicht Genüge tut.
3. Dadurch wurde die Formulierung eines neuen, besser angepaßten Modells angeregt, dessen Berechnung an den Abweichungen der gefundenen von den erwarteten Ergebnissen ansetzt.
4. An Beispielsfällen kann demonstriert werden, daß das neue Modell die beobachteten Phänomene besser zu erklären vermag; seine Einschränkungen werden diskutiert.
5. Das Modell macht quantitative Aussagen über die Flüssigkeitsverschiebungen im Durchströmungssystem möglich.
6. Da es wichtig sein kann, die Parameter der Flüssigkeits- und Pharmakodynamik während der Ausführung der Perfusion zu erfassen, wird eine beschleunigte, halbgraphische Methode zu ihrer Bestimmung beschrieben.

1. Symbolschlüssel

M_{Pt}	Menge an Markierungssubstanz, die zur Zeit t im Perfusionskreislauf vorhanden ist [Zerfälle je min für RISA, mg für Evans-Blau]
M_{St}	Zur Zeit t im Korporalkreislauf vorhandene Markierungsmenge [Zerfälle je min bzw. mg]
M	Gesamtmenge an Markierungssubstanz [Zerfälle je min bzw. mg]
V_{Pt}	Volumen im Perfusionskreislauf zur Zeit t [ml]
V_{St}	Volumen im Korporalkreislauf zur Zeit t [ml]
v	Volumen im Perfusionskreislauf zu Beginn der Durchströmung ($=V_{PO}$) [ml]
w	Volumen im Korporalkreislauf zu Beginn der Durchströmung ($=V_{SO}$) [ml]
c_{Pt}	Markierungskonzentration im Perfusionskreislauf zur Zeit t [Zerfälle je min/ml für RISA, mg/ml für Evans-Blau]
c_{St}	Markierungskonzentration im Korporalkreislauf zur Zeit t [Zerfälle je min/ml bzw. mg/ml]
c_e	Gleichgewichtskonzentration [Zerfälle je min/ml bzw. mg/ml]
t	Seit Beginn der Perfusion verstrichene Zeit [min]
z	Gesamtdauer der Perfusion [min]
j	Zeit, für die der Regressionskoeffizient von $\lg c_e - c $ berechnet wird [min]
b_p	Regressionskoeffizient von $\lg (c_p - c_e)$ nach t
b_s	Regressionskoeffizient von $\lg (c_s - c_e)$ nach t
q	Überlauf zwischen den Abteilen (wenn in beiden Richtungen gleich) [ml/min]
p	Überlauf vom Perfusions- zum Korporalkreislauf [ml/min]
s	Überlauf vom Korporal- zum Perfusionskreislauf [ml/min]
δ	Nettoüberlauf ($= s - p$) [ml/min]
p_a)	scheinbare Überläufe (wie aus b berechnet)
s_a)	
δ_a)	

Laufende Zeitindices wurden im allgemeinen fortgelassen.

2. Anfängliche Steigung der aktuellen Konzentrationen.

Die Definitionsgleichungen des vorgeschlagenen Systems sind:

$$\begin{aligned}
 (\text{XVa}) \quad & V_P = v + \delta\tau \\
 (\text{XVb}) \quad & V_S = w - \delta\tau \\
 (\text{XVI}) \quad & \dots = M_P + M_S \quad (\text{Konstanz der Gesamtmenge an Markierungssubstanz}) \\
 (\text{XVIIa}) \quad & c_P = \frac{M_P}{V_P} \\
 (\text{XVIIb}) \quad & c_S = \frac{M_S}{V_S}
 \end{aligned}
 \left. \vphantom{\begin{aligned} (\text{XVa}) \\ (\text{XVb}) \\ (\text{XVI}) \\ (\text{XVIIa}) \\ (\text{XVIIb}) \end{aligned}} \right\} \text{(Augenblickliche homogene Vermischung)}$$

Die Veränderung der Markierungsmenge in der Pumpe gleich der Bilanz zwischen Markierungszufluß und -abfluß; der Markierungsstrom ist proportional dem Flüssigkeitsstrom und der Konzentration in dem Abteil, aus dem er entspringt:

$$(\text{XVIII}) \quad \frac{dM_P}{d\tau} = s \cdot c_S - p \cdot c_P$$

Außerdem, durch Ordnen und Differenzieren von (XVIIa):

$$\begin{aligned}
 \frac{dM_P}{d\tau} &= \frac{d(c_P \cdot V_P)}{d\tau}, \text{ was umgeformt werden kann in:} \\
 &= c_P \cdot \frac{dV_P}{d\tau} + V_P \cdot \frac{dc_P}{d\tau}, \text{ und nach Einsetzen von } V_P \text{ und } \frac{dV_P}{d\tau} \text{ aus (XVa):} \\
 &= \delta \cdot c_P + (v + \delta\tau) \cdot \frac{dc_P}{d\tau}
 \end{aligned}$$

Aus Gleichsetzung dieser Gleichung mit (XVIII) und Lösung nach $\frac{dc_P}{d\tau}$ resultiert:

$$(\text{Vc}) \quad \frac{dc_P}{d\tau} = \frac{s \cdot (c_S - c_P)}{v + \delta\tau}$$

In gleicher Weise wird abgeleitet:

$$(\text{Vd}) \quad \frac{dc_S}{d\tau} = \frac{p \cdot (c_P - c_S)}{w - \delta\tau}$$

Wenn $\tau = 0$ gesetzt wird, folgt (Va) und (Vb) im Text.

3a. Aktuelle Konzentrationen für ungleiche Überläufe.

Wenn (Vd) von (Vc) subtrahiert wird, ergibt sich:

$$\begin{aligned}
 \frac{d(c_P - c_S)}{d\tau} &= (c_S - c_P) \cdot \frac{s}{v + \delta\tau} + \frac{p}{w - \delta\tau}, \text{ was sich umformen läßt in:} \\
 (\text{XIX}) \quad \frac{d(c_P - c_S)}{c_P - c_S} &= \delta^2 \cdot \frac{\tau \cdot d\tau}{vw + (w - v) \cdot \delta\tau - \delta^2 \tau^2} - (ws + vp) \cdot \frac{d\tau}{vw + (w - v) \cdot \delta\tau - \delta^2 \tau^2}
 \end{aligned}$$

Falls $s \neq p$, läßt sich (XIX) nach folgenden Modi integrieren:

$$\int \frac{dx}{x} = \ln x,$$

$$\int \frac{x dx}{a + bx + cx^2} = \frac{1}{2c} \cdot \ln(a + bx + cx^2) - \frac{b}{2c} \cdot \int \frac{dx}{a + bx + cx^2} \quad \text{und}$$

$$\int \frac{dx}{a + bx + cx^2} = \frac{1}{\sqrt{-4ac + b^2}} \cdot \ln \frac{2cx + b - \sqrt{-4ac + b^2}}{2cx + b + \sqrt{-4ac + b^2}};$$

$$\begin{aligned} \ln(c_P - c_S) &= K + \delta^2 \cdot \left\{ \frac{1}{-2\delta^2} \cdot \ln[vw + (w - v) \cdot \delta t - \delta^2 t^2] \right. \\ &\quad - \frac{(w-v) \cdot \delta}{-2\delta^2 \cdot \sqrt{(w-v)^2 \delta^2 + 4vw\delta^2}} \cdot \ln \frac{-2\delta^2 t + (w-v) \cdot \delta - \sqrt{(w-v)^2 \delta^2 + 4vw\delta^2}}{-2\delta^2 t + (w-v) \cdot \delta + \sqrt{(w-v)^2 \delta^2 + 4vw\delta^2}} \\ &\quad \left. - \frac{ws + vp}{\sqrt{(w-v)^2 \delta^2 + 4vw\delta^2}} \cdot \ln \frac{-2\delta^2 t + (w-v) \cdot \delta - \sqrt{(w-v)^2 \delta^2 + 4vw\delta^2}}{-2\delta^2 t + (w-v) \cdot \delta + \sqrt{(w-v)^2 \delta^2 + 4vw\delta^2}} \right\} \end{aligned}$$

was sich durch Ausmultiplizieren und Zusammenfassen vereinfachen lässt in:

$$= \frac{p}{\delta} \cdot \ln(\delta t - w) - \frac{s}{\delta} \cdot \ln(v + \delta t) + K.$$

Die Integrationskonstante ergibt sich, wenn für $t = 0$ die Ursprungskonzentrationen eingesetzt werden:

$$K = \ln(c_{PO} - c_{SO}) - \frac{p}{\delta} \cdot \ln(-w) + \frac{s}{\delta} \cdot \ln v$$

Nach Einsetzen von K und Zusammenfassen lautet die obige Gleichung:

$$\ln(c_P - c_S) = \ln(c_{PO} - c_{SO}) + \frac{p}{\delta} \cdot \ln \frac{w - \delta t}{w} + \frac{s}{\delta} \cdot \ln \frac{v}{v + \delta t},$$

und nach Entlogarithmieren:

$$(XX) \quad c_P - c_S = (c_{PO} - c_{SO}) \cdot \left(\frac{w - \delta t}{w} \right)^{p/\delta} \cdot \left(\frac{v}{v + \delta t} \right)^{s/\delta}.$$

Aus (XVI) und (XVII) folgt:

$$M = c_P V_P + c_S V_S,$$

wenn die Volumina aus (XV) eingesetzt werden, lautet diese Gleichung nach c_S aufgelöst:

$$(XXI) \quad c_S = \frac{M}{w - \delta t} - c_P \cdot \frac{v + \delta t}{w - \delta t}.$$

Wenn c_S nach (XXI) substituiert wird, lautet (XX) nach c_P aufgelöst:

$$c_P = \frac{M}{v + w} + \frac{c_{PO} - c_{SO}}{v + w} \cdot \frac{v^{s/\delta}}{w^{p/\delta}} \cdot \left(\frac{w - \delta t}{v + \delta t} \right)^{s/\delta},$$

was mit (VIa) im Text identisch ist. (Vib) ist analog abgeleitet.

3b. Aktuelle Konzentrationen für gleiche Überläufe.

Falls $s = p = q$ und folglich $\delta = 0$, vereinfacht (XIX) sich zu:

$$\frac{d(c_P - c_S)}{c_P - c_S} = - \frac{v + w}{vw} \cdot q \, dt, \text{ welches integriert lautet:}$$

$$\ln(c_P - c_S) = - \frac{v + w}{vw} \cdot qt + K$$

Die Integrationskonstante wird wie oben durch Nullsetzen von t und Einsetzen der Ursprungskonzentrationen bestimmt:

$K = \ln(c_{PO} - c_{SO})$. Daher:

$$\ln(c_P - c_S) = \ln(c_{PO} - c_{SO}) - \frac{v+w}{vw} \cdot qt, \text{ oder entlogarithmiert:}$$

$$(XXII) \quad c_P - c_S = (c_{PO} - c_{SO}) \cdot e^{-\frac{v+w}{vw} qt}.$$

Nach Nullsetzen von δ lautet (XXI):

$$c_S = \frac{M}{w} - c_P \cdot \frac{v}{w}$$

Wenn dies eingesetzt wird, lautet (XXII) nach c_P aufgelöst:

$$(XXIII) \quad c_P = \frac{M}{v+w} + \frac{w}{v+w} \cdot (c_{PO} - c_{SO}) \cdot e^{-\frac{v+w}{vw} qt}$$

Nun gilt für den Faktor der e-Funktion laut (XVII) und (XVI):

$$\begin{aligned} \frac{w}{v+w} \cdot (c_{PO} - c_{SO}) &= \frac{w}{v+w} \cdot \left(\frac{M_{PO}}{v} - \frac{M - M_{PO}}{w} \right) \\ &= \frac{w}{v+w} \cdot \left[\frac{M_{PO}}{v} \cdot \left(1 - \frac{v}{w} \right) - \frac{M}{w} \right] \\ &= \frac{M_{PO}}{v} - \frac{M}{v+w}, \text{ was gemäß (XVIIa) und (II) gleich ist:} \\ &= c_{PO} - c_e. \end{aligned}$$

Daher ist (XXIII) mit (IIIo) im Text identisch.

Nach q aufgelöst lautet (XXIII):

$$q = -\frac{vw}{v+w} \cdot \frac{\ln(c_{Pt} - c_e) - \ln(c_{PO} - c_e)}{t},$$

was der Gleichung (IVa) im Text entspricht. Die Ableitung von (IVc) ist im Hauptteil mit genügender Genauigkeit angegeben worden.

Gleichungen (IIIb) und (IVb) ganz analog.

4. Überläufe.

Durch Subtraktion von c_e und Logarithmieren wird (VIa) umgeformt in:

$$(XXIV) \quad \lg(c_P - c_e) = \lg\left(\frac{c_{PO} - c_{SO}}{v+w} \cdot \frac{v^s/\delta}{w^{p/\delta}}\right) + \frac{s}{\delta} \cdot [\lg(w-\delta t) - \lg(v+\delta t)]$$

Nach Differenzierung:

$$\frac{d \lg(c_P - c_e)}{dt} = -s \cdot \frac{v+w}{(v+\delta t) \cdot (w-\delta t)} \cdot \lg e.$$

Durch Nullsetzen von t und Lösen nach s ergibt sich (VIIb) im Text. (VIIa) analog.

5. Korrekturfaktor.

Aus (VIIIa) und (VIIIb) folgt:

$$\delta_a = \frac{b_S - b_P}{\lg e} \cdot \frac{vw}{v+w},$$

wenn, wie aus der Standardregressionsmethode folgt,

$$b = \frac{St \lg |c_e - c| - \frac{St \cdot S \lg |c_e - c|}{N}}{St^2 - \frac{S^2 t}{N}}.$$

Die Gleichungen (IX) im Text drücken die Proportionalität zwischen Einzelüberläufen und Nettoüberlauf aus. Daher ist δ/δ_a ein Korrekturfaktor. Er wird folgendermaßen abgeleitet:

Als (den Fehler überschätzende!) Vereinfachung wird der Regressionskoeffizient als dem Steigungsmaß der Sekante bei $t = 0$ und $t = j$ gleich angesehen:

$$b_P = \frac{\lg(c_{Pj} - c_e) - \lg(c_{P0} - c_e)}{j}$$

$$b_S = \frac{\lg(c_e - c_{Sj}) - \lg(c_e - c_{S0})}{j}$$

Wegen (XXIV):

$$b_P = \frac{s}{\delta_j} \cdot \lg \frac{v \cdot (w - \delta_j)}{w \cdot (v + \delta_j)}, \text{ sowie gleicherweise:}$$

$$b_P = \frac{p}{\delta_j} \cdot \lg \frac{v \cdot (w - \delta_j)}{w \cdot (v + \delta_j)}.$$

Dann ist wegen (VIIIc):

$$a = - \frac{1}{j \cdot \lg e} \cdot \frac{vw}{v+w} \cdot \lg \frac{v \cdot (w - \delta_j)}{w \cdot (v + \delta_j)}.$$

Diese Beziehung zwischen apparentem und wahren Nettoüberlauf kann nach δ aufgelöst werden:

$$= \frac{vw}{j} \cdot \frac{1 - e^{-\frac{v+w}{vw} \delta_a j}}{v + w \cdot e^{-\frac{v+w}{vw} \delta_a j}}.$$

Der Korrekturfaktor (λ) ergibt sich nach Division durch δ_a .

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Annals of the New York Academy of Science 68,3 (1958)
Sonderheft über Alkylierungsmittel.
2. Austen, W.G., Monaco, A.P., Richardson, G.S., Baker, W.H.,
Shaw, R.S., Raker, J.W. :
Treatment of malignant pelvic tumors by extracorporeal perfusion
with chemotherapeutic agents.
New England Journal of Medicine 261, 1038-1045 (1959)
3. Austen, W.G., Raker, J.W. :
Monitoring losses during isolated tumor perfusion.
Cancer Chemotherapy Reports 10, 61 (1960)
4. Brock, N., Wilmanns, H. :
Wirkung eines zyklischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentell
erzeugte Tumoren der Ratte : Chemotherapeutische Wirksamkeit und
pharmakologische Eigenschaften von B518ASTA.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 83, 453-458 (1958)
5. Buckner, D.M., Busch, J., Economou, S.G. :
An experimental study of influences on the escape of perfusate
during perfusion for cancer.
Cancer Chemotherapy Reports 11, 41-43 (1961)
6. Cancer Chemotherapy Reports 8 (1960)
Sonderheft über Zyklophosphamid.
7. Constable, B.J. :
Estimation of Evans blue dye in blood plasma and its application to
blood volume determination.
Clinical Science 17, 597-602 (1958)
8. Creech, O.Jr., Krementz, E.T., Ryan, R.S., Winblad, J.N. :
Chemotherapy of cancer : Regional perfusion utilizing an extracor-
poreal circuit.
Annals of Surgery 148, 616-632 (1958)
9. Farber, S., Diamond, L.K., Mercer, R.D., Sylvester, R.F.Jr.,
Wolff, J.A. :
Temporary remission in acute leukemia in children produced by
folic acid antagonist 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin).
New England Journal of Medicine 238, 787-793 (1948)

10. Field, M.E., Drinker, C.K. :
The permeability of the capillaries of the dog to protein.
American Journal of Physiology 97, 40-51 (1931)
11. Gilson, A.J. :
Monitoring losses during isolated tumor perfusion : Discussion.
Cancer Chemotherapy Reports 10, 73-74 (1960)
12. Goodman, L.S., Wintrobe, M.M., Dameshek, W., Goodman, M.J.,
Gilman, A., McLennan, M.T. :
Nitrogen mustard therapy.
Journal of the American Medical Association 132, 126-132 (1946)
13. Gray, S.J., Sterling, K. :
The tagging of red blood cells and plasma with radioactive chromium.
Journal of Clinical Investigation 29, 1604-1614 (1950)
14. Gregersen, M.I., Rawson, R.A. :
Blood volume.
Physiological Reviews 39, 307-342 (1959)
15. Henderson, I.W.D. et al. :
Local toxicity in regional perfusion with anti-cancer compounds.
(Im Druck)
16. Henderson, I.W.D. et al. :
Physiologic factors in edema formation.
(Noch unveröffentlichte Versuche)
17. Horwitz, H. :
Intra-arterial therapy : A review of its clinical applications in
malignant disease.
British Journal of Radiology, 659-678 (1960)
18. Hurley, J.D. :
Pelvic perfusion technique : Discussion.
Cancer Chemotherapy Reports 10, 9 (1960)
19. Lawrence, J.H., Dobson, R.L., Low-Beer, B.V.A., Brown, B.R. :
Chronic myelogenous leukemia : Study of 129 cases in which
treatment was with radioactive phosphorus.
Journal of the American Medical Association 136, 672-677 (1948)
20. Mellett, L.C., Woods, L.A. :
The fluorimetric estimation of mechlorethamine (Mustargen) and
its biological disposition in the dog.
Cancer Research 20, 518-523 (1960)

21. Moore, F.D.:
Metabolic care of the surgical patient. Kapitel 8
Verlag Saunders 1959
22. Norman, P. (Department of Anesthesiology, University of Alabama) :
Persönliche Mitteilung.
23. Pappenheimer, J.R. :
Passage of molecules through capillary walls.
Physiological Reviews 33, 387-421 (1953)
24. Pappenheimer, J.R., Soto-Rivera, A. :
Effective osmotic pressures of the plasma proteins and other quantities
associated with the capillary circulation in the hind-limbs of cats
and dogs.
American Journal of Physiology 152, 47 (1948)
25. Read, R.C. :
Studies of red cell volume and turnover using radiochromium.
New England Journal of Medicine 250, 1021-1027 (1957)
26. Ryan, R.F., Winblad, J.N., Hottinger, G.C., Creech, O.Jr. :
Effects of various perfusates in isolated vascular beds using an
extracorporeal circuit.
Surgical Forum 9, 193-196 (1959)
27. Stehlin, J.S.Jr., Clark, R.L.Jr., White, E.C., Healey, J.E.Jr.,
Dewey, W.C., Beerstecher, S. :
The leakage factor in regional perfusion with chemotherapeutic
agents.
Archives of Surgery 80, 934-945 (1960)
28. Stehlin, J.S.Jr., Clark, R.L.Jr., White, E.C., Smith, J.L.Jr.,
Griffin, A.C., Jesse, R.H., Healey, J.E.Jr. :
Regional chemotherapy for cancer : Experiences with 116 perfusions.
Annals of Surgery 151, 605-619 (1960)
29. Sterling, K., Gray, S.J. :
Determination of circulating red cell volume in man by radio-active
chromium.
Journal of Clinical Investigation 29, 1614 (1950)
30. Sullivan, R.D., Miller, E., Sikes, M.P. :
Antimetabolite -metabolite combination cancer chemotherapy :
Effects of intra-arterial Methotrexate-intramuscular citrovorum
factor therapy in human cancer.
Cancer 12, 1248-1262 (1959)

31. Timmerman , J.C. , Long, J.P. , Pittinger, C.B. :
Neuromuscular blocking properties of various antibiotic agents :
Toxicity and application.
Pharmacology 299 (1959)

Lebenslauf

Am 28. Dezember 1934 wurde ich, Helmar Dietrich Schoop, in Hannover geboren. Meine Eltern sind der damalige Privatdozent, jetzige ordentliche Professor, Dr. med. vet. Gerhard Schoop und seine Ehefrau Helga, geborene Dun.

Im August 1941 wurde ich in Posen eingeschult. Nach vielen Schulwechseln als Folge der Kriegsereignisse bestand ich am 25. Februar 1955 an der Freiherr-vom-Stein-Schule zu Frankfurt am Main die Reifeprüfung.

Vom Sommersemester 1955 ab war ich an der Medizinischen Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main immatrikuliert und absolvierte dort am 25. Juli 1957 die Ärztliche Vorprüfung. Die beiden folgenden Semester verbrachte ich an der Universität Wien. Die Verleihung des Holtzer-Stipendiums durch die Harvard-Universität in Boston-Cambridge (Massachusetts) ermöglichte es mir, die beiden verbleibenden Jahre dort zu studieren. Am 16. Juni 1960 wurde ich zum Medicinae Doctor (M.D.) der Harvard-Universität promoviert. Im gleichen Jahre bestand ich Teil I und II und im Januar 1964 Teil III des amerikanischen Ärztlichen Nationalexamens und wurde damit Diplomträger der Nationalen Ärztlichen Prüfungskommission (Diplomate of the National Board of Medical Examiners).

In Fortsetzung einer Ferienarbeit trat ich sodann für ein Jahr einer Bostoner Studiengruppe über Chemotherapie der Neoplasmen als Forschungsassistent bei. Die Ägide teilten sich das Universitätsinstitut für experimentelle Chirurgie (Harvard Department of Surgical Research) unter Professor Francis D. Moore, M.D., und die Stiftung für die Erforschung des Kinderkrebses (Children's Cancer Research Foundation) unter Professor Sidney Farber, M.D.

Vom Juni 1961 an absolvierte ich eine einjährige Medizinalassistentenzeit (Approved Internship) am Mount-Auburn-Krankenhaus in Cambridge (Massachusetts). Kurz vor ihrem Ende wurde mir ihre Unterbrechung gestattet, um als begleitender Arzt an einer zweimonatigen Konzerttournee des Symphonieorchesters der Harvard-Universität nach Mexiko teilzunehmen.

Während meines Aufenthaltes in den Vereinigten Staaten wurde ich zum ordentlichen Mitglied (socius) der Boylston Society, der medizinischen Ehrenverbindung Harvards, gewählt.

Nach meiner Rückkehr in die Bundesrepublik Deutschland erteilte mir der Hessische Minister für Arbeit, Volkswohlfahrt und Gesundheitswesen am 31. Juli 1963 die Bestallung als Arzt, rückwirkend vom 30. Juni 1962. Seitdem habe ich die Stelle eines Assistenzarztes an der I. Medizinischen Universitätsklinik der Stadt Frankfurt am Main unter Leitung von Professor Dr. med. Ferdinand Hoff inne.

Meine akademischen Lehrer waren :

Physik :	Czerny, Dänzer, Müser (Frankfurt)
Chemie :	Ried, Royen, Wieland (Frankfurt)
Biologie :	Giersberg, Halbsguth, Kramp, Kuhl (Frankfurt)
Anatomie :	Frick, Ortmann, Schneider, Starck (Frankfurt)
Biochemie :	Felix, Zahn (Frankfurt)
Physiologie :	Greven, W. Schroeder, Wezler (Frankfurt); Auerswald (Wien)
Mikrobiologie :	Schoop (Frankfurt); Zischka (Wien)
Pathologie :	Chiari (Wien)
Pharmakologie :	Brücke (Wien)
Gerichtsmedizin :	Ford (Boston)
Biostatistik :	Wohlzogen (Wien); Clark, Rutstein, Sheps (Boston)
Medizingeschichte :	Artelt (Frankfurt); Schönbauer (Wien)
Internistik :	Fellinger, Lauda (Wien); Bauer, Blumgart, Castle, Davidson, Finland, Thorn, Warthin (Boston)
Chirurgie :	Kunz, Oppolzer, Schönbauer (Wien); Churchill, Cope, J. E. Dunphy, Fine, Gross, Harken, Harrison, Ingraham, Lund, Matson, Moore, W. H. Sweet, R. Warren, Walter, J. C. White (Boston)
Orthopädie :	Barr, W. T. Green (Boston)
Anästhesiologie :	Beecher, Vandam (Boston)
Gynäkologie :	Antoine, Zacherl (Wien); Reid, Sturgis, Ulfelder, Tenney (Boston)
Pädiatrie :	Kundratitz (Wien); Butler, Diamond, Janeway, Shwachman, Talbot (Boston)
Neurologie :	Hoff (Wien); Adams, Denny-Brown (Boston)
Psychiatrie :	Hoff, Frankl, Solms (Wien); Ewalt, Gardner, Hendrick, Lindemann, Semrad (Boston)
Dermatologie :	Lever, Tolman (Boston)
Ophthalmologie :	Pillat (Wien); E. B. Dunphy (Boston)
Radiologie :	Fleischner (Boston)
HNO :	Schall (Boston)

Anmerkung : Wegen des gänzlich anderen Lehrsystems in den Vereinigten Staaten läßt sich keine vollständige Liste meiner akademischen Lehrer an der Harvard-Universität aufstellen. Es wurden daher nur diejenigen angeführt, die den Rang eines Ordinarius oder Extraordinarius innehaben.

Ehrenwörtliche Erklärung.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Überlaufmechanismen während regionaler Perfusion" im Harvard Department of Surgical Research unter Leitung von Professor Francis D. Moore, M.D. und in der Children's Cancer Research Foundation unter Leitung von Professor Sidney Farber, M.D., beide zu Boston (Massachusetts, U.S.A.), mit Unterstützung durch John W.D. Henderson, M.B., F.R.C.S. (C.), Keith Merrill, Jr., M.D., F.A.C.S., und Rameshchandra C. Shah, M.S., ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich bin an der Harvard-Universität promoviert worden, habe jedoch an keiner weiteren in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit jemals als Dissertation vorgelegt.

Teile der vorliegenden Arbeit unter Auslassung des Hauptteils wurden unter Hinweis auf diese Arbeit in folgendem Publikationsorgan : Surgery, Gynecology, and Obstetrics 118 : 586-592 (1964) veröffentlicht.

Frankfurt am Main, den 3. Juli 1964

H. Dietrich Schoop, M.D.

